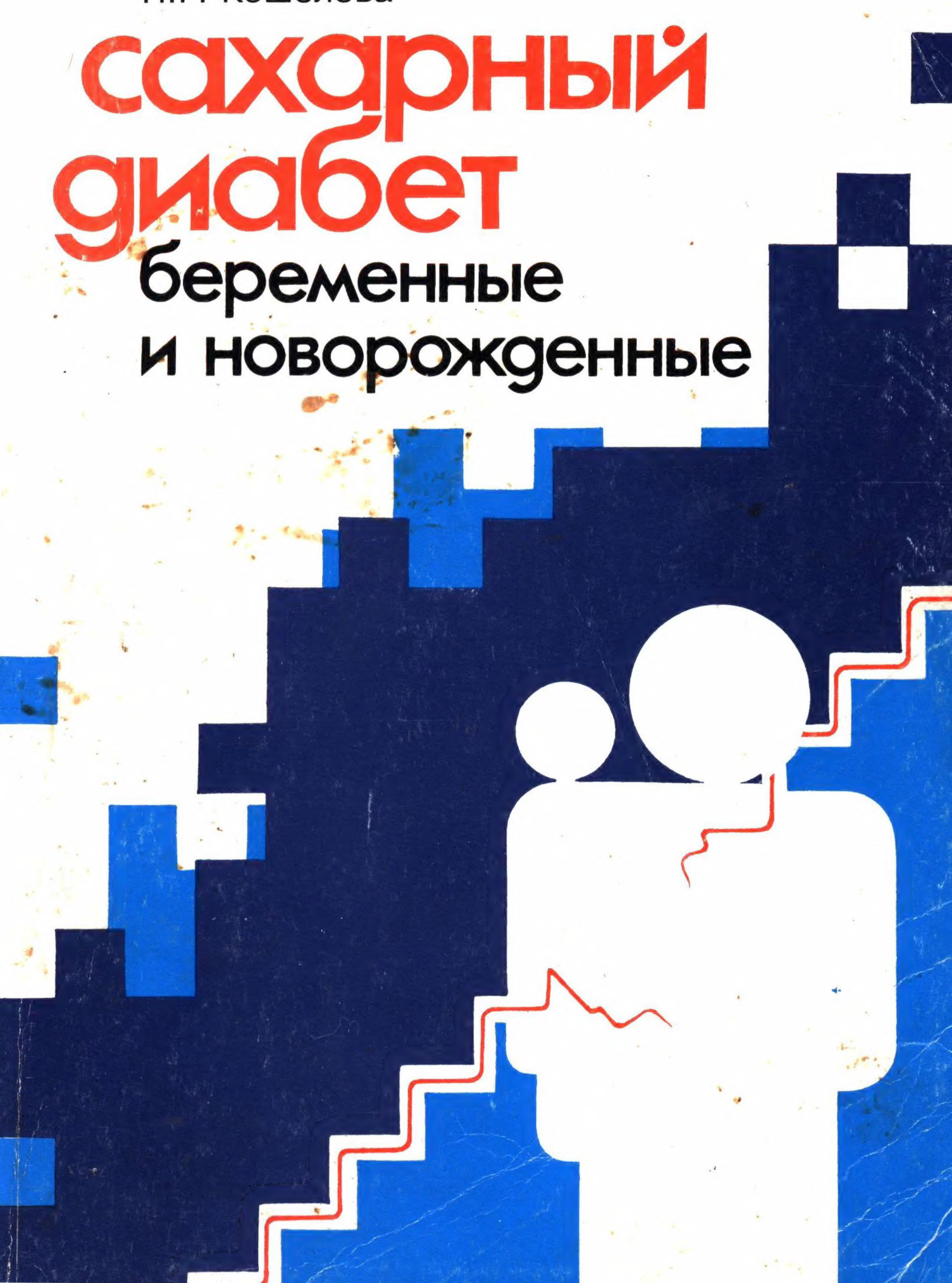
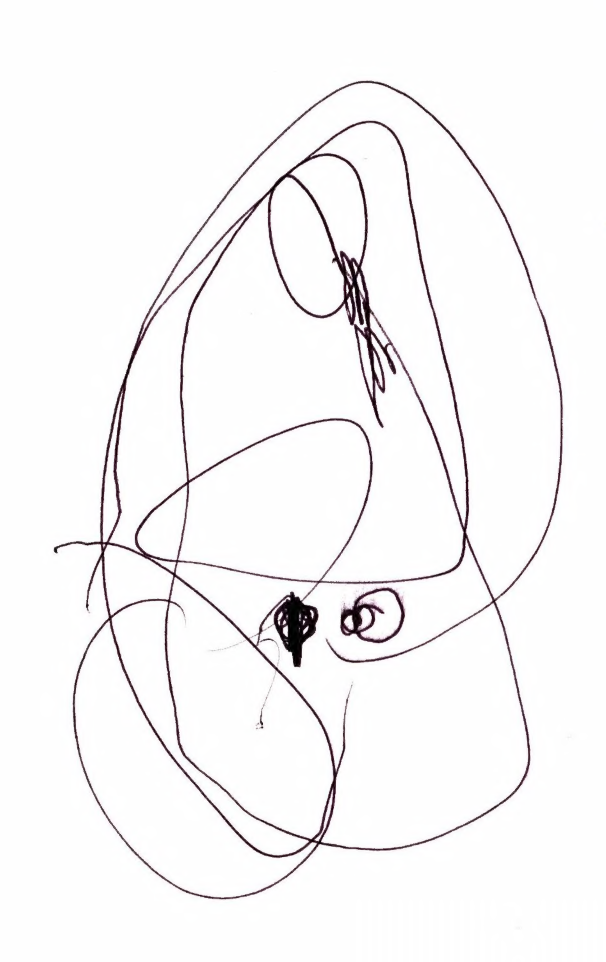
И.И. Евсюкова
Н.Г. Кошелева

сахарный диабет
беременные и новорожденные



И.
Н.



И.И. Евсюкова
Н.Г. Кошелева

сахарный диабет
беременные и новорожденные

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА
Санкт-Петербург
1996

ИК 70Г(03)
ББК 57.1

Рецензенты:
В.И.Калиничева — д-р мед. наук, проф., Санкт-Петербургская государственная Педиатрическая медицинская академия;
В.В.Черная —д-р мед. наук, проф., консультант Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г.
Сахарный диабет: беременные и новорожденные.—
Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1996 — 270 с.

В книге приведены особенности течения беременности, состояния плода и фетоплацентарного комплекса, тактика ведения беременности и родов у беременных с сахарным диабетом.

В книге рассмотрены патогенез диабетической фетопатии, особенности становления в раннем онтогенезе всех функциональных систем организма детей, матери которых больны сахарным диабетом. Изложены особенности выхаживания, вскармливания и лечения различных синдромов у данных детей. Приведены рекомендации по организации акушерско-медицинской помощи матерям, больным сахарным диабетом, и их детям.

Для педиатров, акушеров-гинекологов.

ISBN 5—7571—0034—6

Предисловие

Рост заболеваемости сахарным диабетом и наметившаяся тенденция к его "омоложению" сделали особенно актуальной проблему ведения беременности у больных диабетом женщин и выхаживания их новорожденных детей. Если учесть, что по данным ВОЗ в мире число больных сахарным диабетом превышает 100 млн человек, а дети среди них составляют 4-5%, то становится ясно, что контингент беременных, больных сахарным диабетом, с каждым годом становится тяжелее, так как детский и юношеский диабет оказывает наиболее неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию и ему часто сопутствует тяжелая хроническая патология (заболевания почек, глаз, сердечно-сосудистые нарушения, нейропатия, инфекции и др.) Поэтому, несмотря на широкое внедрение новых высокоочищенных видов инсулинов, методов самоконтроля и мониторного контроля за состоянием углеводного обмена, новой стратегии интенсифицированной инсулинотерапии и организации акушерских отделений, специализированных по сахарному диабету, остается высокой перинатальная смерть (10%-40%) и заболеваемость новорожденных детей, матери которых больны сахарным диабетом.

Основной задачей практического врача является сведение к минимуму нарушений состояния здоровья матери, связанных с беременностью и сахарным диабетом, и защита от повреждения развивающегося плода. Известно, что неблагоприятные воздействия на ранних этапах онтогенеза оставляют наиболее тяжелые последствия. Поскольку во время беременности не всегда удается достичь хорошей компенсации сахарного диабета и предотвратить развитие его осложнений, врач должен знать, какие при этом опасности грозят плоду и новорожденному ребенку и попытаться в значительной мере их предотвратить. Только знание особенностей влияния сахарного диабета на состояние и развитие функци-

ональных систем плода и новорожденного может определить патогенетический подход к профилактике и лечению заболеваний раннего неонатального периода и тем самым к оздоровлению потомства больных сахарным диабетом женщин. Это тем более важно, поскольку среди новорожденных детей больных матерей весьма значителен процент недоношенных, у которых в последующие годы жизни выявляется высокая частота заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем. Они же составляют группу риска в отношении развития заболевания сахарным диабетом. Хотя новорожденные дети редко болеют сахарным диабетом, но нарушение режима их выхаживания, вскармливания и частые воспалительные заболевания на первом году жизни могут явиться предрасполагающими факторами к развитию ожирения, отклонений функций иммунной системы и тем самым способствовать возникновению сахарного диабета в более старшем возрасте.

Все это обязывает широкий круг врачей (акушеров, эндокринологов, педиатров, окулистов, невропатологов и др.) знать особенности течения беременности и родов при заболевании женщины сахарным диабетом, особенности развития плода и процесса адаптации родившегося ребенка. Мы надеемся, что предлагаемая книга поможет практическим врачам разрешить ряд важных вопросов по ведению беременных, больных сахарным диабетом, и выхаживанию их новорожденных детей.

В книге использован многолетний клинический и научно-исследовательский опыт сотрудников отделения патологии беременности (руководитель д.м.н. проф. Н.Г.Кошелева) и отделения физиологии и патологии новорожденных (руководитель д.м.н. проф. И.И.Евсюкова) Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Российской Академии медицинских наук*.

---

* Ранее Научно-Исследовательский Институт акушерства и гинекологии Академии медицинских наук СССР.

Список сокращений

АКТГ — адренокортикотропный гормон
АМФ — аденозинмонофосфат
АОС — антиоксидантная система
АСК — ацетилсалициловая кислота
АФП — альфа-фетопротеин
ВПС — врожденные пороки сердца
ВПР — врожденные пороки развития
ГБО — гипербарическая оксигенация
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ДА — диабетическая ангиопатия
ДЛА — давление в легочной артерии
ДН — диабетическая нефропатия
ДФ — диабетическая фетопатия
И — инсулин
ИРИ — иммуно-реактивный инсулин
ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет
ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет
ИРТ — иглорефлексотерапия
ИТ — инфузионная терапия
КА — катехоламины
КОС — кислотно-основное состояние
КСТ — контрактильный стрессовый тест
КТГ — кардиотокография
ЛФХ — лизофосфатидилхолин
М — многоводие
МПК — маточно-плацентарное кровообращение
НБ — невынашивание беременности
НОВ — несвоевременное излитие околоплодных вод
НСТ — нестрессовый тест
ОПК — оксипрогестерон капронат

ОЦ	—	окситоциназа
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
П	—	прогестерон
ПГ	—	простагландины
ПЛ	—	плацентарный лактоген
ПЛГ	—	персистирующая легочная гипертензия
ПН	—	пиелонефрит
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ПР	—	преждевременные роды
ПРЛ	—	пролактин
ПТГ	—	проба на толерантность к глюкозе
ПТБ	—	поздний токсикоз беременных
СА	—	спонтанный аборт
САД	—	систолическое артериальное давление
САС	—	симпатоадреналовая система
СД	—	сахарный диабет
СДБ	—	сахарный диабет беременных
СДР	—	синдром дыхательных расстройств
СЖК	—	свободные жирные кислоты
СРО	—	свободнорадикальное окисление
СТГ	—	соматотропный гормон
СФМ	—	сфингомиелин
УГИ	—	урогенитальная инфекция
УПБ	—	угрожающее прерывание беременности
ФИ	—	фосфатидилинозитол
ФГ	—	фосфатидилглицерин
ФЛ	—	фосфолипиды
ФПК	—	фетоплацентарный комплекс
ФХ	—	фосфатидилхолин
ФЭА	—	фофатидилэтаноламин
ХГ	—	хорионический гонадотропин
ЦЭАН	—	центральная электроаналгезия
$Э_2$	—	эстрадиол
$Э_3$	—	эстриол
ЭПГ	—	электрополиграмма

ГЛАВА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ТЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сахарный диабет — эндокринно-обменное заболевание, обусловленное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, которая развивается в результате воздействия многих экзогенных и генетических факторов, часто дополняющих друг друга.

Ведущее клиническое проявление заболевания — возрастание содержания сахара в крови и появление его в моче — обусловлено нарушением углеводного обмена, что, как правило, сочетается с расстройством всех других видов обмена веществ, в первую очередь — жирового.

На основании современных представлений об этиологии и патогенезе сахарного диабета, а также эпидемиологических исследований Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету предложил в 1985 г. следующую классификацию заболевания.

Классификация сахарного диабета

А. Клинические классы

Сахарный диабет (СД):

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) — I тип.

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) — II тип:

а) у лиц с нормальной массой тела;

б) у лиц с ожирением.

Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания.

Другие типы диабета, связанные с определенными состояниями и синдромами:

1) заболеванием поджелудочной железы;

2) болезнями гормональной этиологии;

3) состояниями, вызванными лекарственными средствами или воздействием химических веществ;

4) аномалиями инсулина и его рецепторов;
5) определенными генетическими синдромами;
6) смешанными состояниями.

Нарушенная толерантность к глюкозе:

а) у лиц с нормальной массой тела;
б) у лиц с ожирением.

Сахарный диабет беременных (СДБ)

Б. Достоверные классы риска:

а) лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно увеличенным риском развития диабета;
б) предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе;
в) потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

У беременных могут наблюдаться три вида сахарного диабета: инсулинзависимый, инсулиннезависимый и диабет беременных.

ИЗСД (I тип), при нем имеется абсолютная недостаточность инсулина; развивается чаще в детском и юношеском возрасте, отличается склонностью к лабильному течению, кетоацидозу, раннему появлению и прогрессированию сосудистых осложнений.

ИНСД (II тип), развивается обычно в возрасте старше 35 лет, часто на фоне ожирения, характеризуется относительной недостаточностью инсулина и, протекая, как правило, более легко, без сосудистых осложнений, требует вне беременности для компенсации углеводного обмена диетотерапию и введение сахаропонижающих препаратов.

Диагноз сахарного диабета беременных ставится лишь в том случае, если нарушенная толерантность к глюкозе впервые выявлена во время беременности. При этом проба на толерантность к глюкозе проводится у беременных, имеющих наследственность, неблагоприятную в отношении сахарного диабета, ожирение, склонность к нагноительным процессам и хроническим заболеваниям мочевыводящих путей, а также при наличии в анамнезе указаний на рождение крупных детей (более 4500 г), врожденных пороков развития у детей, перинатальную смертность и патологическое течение предыдущей беременности.

При нарушении углеводного обмена типа скрытого СД содержание сахара в крови натощак составляет не более 5,5 ммоль/л (100 мг %), через 1 ч после приема глюкозы — 10 ммоль/л (180 мг %) и выше, через 2 ч —7,2 ммоль/л (130 мг%) и выше. При явном диабете уровень сахара в крови натощак составляет более 5,5 ммоль/л, через 1 ч — более 10 ммоль/л, через 2 ч — более 7,2 ммоль/л.

Женщины, у которых сахарный диабет выявлен во время беременности, заслуживают особого внимания акушеров, поскольку в условиях недиагностированного и нелеченного заболевания плод подвергается неблагоприятным воздействиям с самых ранних сроков внутриутробного развития. Даже при легкой степени сахарного диабета, выявленного во время беременности, необходима инсулинотерапия.

В практической работе врача для оценки степени возможного влияния сахарного диабета матери на развитие плода необходимо оценить тяжесть течения сахарного диабета до наступления беременности.

В зависимости от клинических проявлений и необходимого лечения различают легкую (I степень тяжести), среднетяжелую (II степень) и тяжелую (III степень) формы сахарного диабета.

Легкой считают такую форму заболевания, при которой нет и не было кетоза, а уровень сахара натощак (выше 7,8 ммоль/л) удается снизить с помощью одной диетотерапии.

При диабете *средней тяжести* уровень сахара натощак не превышает 12,2 ммоль/л, кетоз отсутствует или может быть устранен пероральными диабетическими препаратами или инсулином в дозе не более 60 ЕД в сутки. При данной форме заболевания нет тяжелых сосудистых и других осложнений.

Тяжелая форма сахарного диабета характеризуется высокими значениями гликемии натощак (более 12,2 ммоль/л); наличием осложнений (кетоз, лабильное течение, инсулинорезистентность, аллергия к инсулину, ретинопатия, нефроангиопатия) и необходимостью введения инсулина в дозе, превышающей 60 ЕД в сутки.

С целью прогнозирования исхода беременности в зависимости от тяжести сахарного диабета, на фоне которого она наступила, в специализированных центрах широко используется приводимая ниже классификация Уайт [White P. 1971, 1965]. Она облегчает оценку течения заболевания, выбор профилактических и лечебных мероприятий в самые ранние сроки беременности и позволяет проводить сравнение эффективности различных способов лечения.

Классификация сахарного диабета у беременных по P.White (1965,1971)

Класс A — химический диабет (диета + пероральные противодиабетические средства)

Класс B — развитие заболевания в 10 лет и (или) длительность его до 10 лет; ретинопатии нет

Класс C — развитие заболевания в 10 - 19 лет и (или) длительность его 10 - 19 лет; ретинопатии нет

Класс D — развитие заболевания до 10 лет и (или) длительность его 20 лет; ретинопатия есть

Класс F — наличие у беременных диабетической нефропатии и (или) пролиферативной ретинопатии

Течение сахарного диабета во время беременности имеет существенные особенности, поскольку на текущий процесс основного заболевания наслаивается глубокая гормональная и метаболическая перестройка, возникающая в организме женщины в связи с началом функционирования единой системы “мать — плацента — плод”. Сахарный диабет при беременности отличается лабильностью течения, наклонностью к кетоацидозу и гипогликемическим состояниям, возможностью быстрого прогрессирования сосудистых поражений (ретинопатии, диабетического гломерулосклероза).

Кетоацидоз является наиболее тяжелым осложнением сахарного диабета, создающим реальную угрозу для матери и плода. Возникающее в результате недостатка инсулина нарушение утилизации тканями глюкозы и увеличение кетогенеза в печени ведет к повышению содержания в крови глюкозы, ацетона, ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот. Часто это состояние провоцируется нарушениями в лечении диабета, инфекцией или присоединением осложнений беременности. Следует иметь ввиду, что у беременных развитие кетоацидоза может начинаться при более низкой гликемии, чем вне беременности. Развитие диабетического кетоацидоза проходит стадии прекомы, начинающейся комы и полного симптомокомплекса комы, признаки которой даны в таблице 1. Ее надо дифференцировать с гипокликемическим состоянием, которое может легко возникнуть при изменении потребности в инсулине, что наиболее часто наблюдается к концу первого триместра беременности (на II-й нед.) и к моменту родоразрешения [Купцов Г.Д.,1990].

Таблица 1

Признаки диабетической кетонемической комы и гипогликемического состояния

Признаки	Диабетическая кетонемическая кома	Гипогликемическая кома
Нарастание симптомов	Постепенное — в течение нескольких дней, реже — нескольких часов, на фоне жажды, полиурии, тошноты, иногда рвоты	Быстрое, на фоне хорошего самочувствия, при лечении инсулином длительного действия может быть в течение нескольких часов
Запах ацетона	Резкий	Отсутствует
Дыхание	Шумное, типа Куссмауля	Нормальное, иногда поверхностное
Кожа	Сухая, тургор понижен	Влажная, тургор нормальный
Язык	Сухой, с налетом	Влажный
Тонус глазных яблок	Понижен	Нормальный
Мышечный тонус	Снижен	Повышен (иногда судороги)
Сухожильные рефлексы	Снижены или отсутсвуют	Повышены или нормальные, в далеко зашедших случаях — арефлексия
Пульс	Частый	Частый, нормальный или замедленный
Артериальное давление	Снижено	Нормальное
Сахар в моче	В большом количестве	Отсутствует, но может быть в результате поступления в мочу до развития гипогликемии
Ацетон в моче	В значительном количестве	Отсутствует
Содержание сахара	Обычно выше 350 мг%* (19,2 ммоль/л)	Обычно ниже 40 мг%* (2,2 ммоль/л)
Содержание кетоновых тел в крови	Повышено	Нормальное
Число лейкоцитов в крови	Увеличено	Нормальное
Щелочной резерв крови	Снижен	Нормальный

* При определении истинной глюкозы в крови

Прогрессирование диабетических микроангиопатий, являющихся, по мнению А.С.Ефимова (1989), не осложнением сахарного диабета, а проявлением болезни, связано с усилением во время беременности свойственных СД метаболических нарушений: гиперлипидемии, диспротеинемии, повышения гликопротеидов, активации процессов ПОЛ, уменьшения синтеза простациклина сосудистой стенкой и т.д. Этому способствует характерное для беременности повышение содержания липидов и контринсулярных гормонов, в частности, плацентарного лактогена, обладающего свойствами гормона роста. Возрастание продукции глюкокортикоидных гормонов и изменения в обмене катехоламинов, возникающие во время беременности на фоне свойственных СД метаболических нарушений, могут приводить к микроциркуляторным расстройствам и гипоксии, лежащим в основе прогрессирования диабетических повреждений сосудов.

Установлено, что у 60-80% больных диабетическая ретинопатия сочетается с диабетической нефропатией, поскольку они являются результатом общего процесса развития диабетических ангиопатий [Мазовецкий А.Т., Великов В.К., 1987; Ефимов А.С., 1989]. Считают, что протеинурия различной выраженности является клиническим эквивалентом ангиопатии, причем морфологические и функциональные изменения почек могут наблюдаться уже задолго до ее появления [Шулутко Б.И.,1987]. По мере прогрессирования заболевания протеинурия приобретает смешанный (клубочковый и канальцевый) характер и может достигать 30-40 г/сутки [Сура В.В., 1972]. Повышение активности альдостерон-ренин-ангиотензинной системы играет роль пусковых механизмов в нарушениях микроциркуляции, в развитии стойких ангиоспазмов, которые в сочетании с метаболическими расстройствами способствуют дальнейшему поражению капилляров [Ефимов А.С., 1989]. Артериальная гипертония при диабетической нефропатии имеется у 65-80% больных вне беременности [Кушаковский С.Л., 1983]. Последняя усугубляет ее течение.

Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы отмечено у половины беременных с тяжелым ИЗСД [Зубков В.Н., 1984]. Таким образом, даже при компенсированном сахарном диабете беременность является фактором, дестабилизирующим клиническое состояние больной женщины и усугубляющим течение основного заболевания.

ГЛАВА 2. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

По данным литературы и собственных наблюдений, у 75-85% женщин, страдающих сахарным диабетом, беременность протекает с осложнениями. Первое место среди них занимает поздний токсикоз беременных, затем следуют многоводие, угроза прерывания беременности, крупный плод, инфекция мочевыводящих и половых путей, рвота беременных и др.

Поздний токсикоз беременных

Поздний токсикоз беременных (ПТБ) у женщин, страдающих сахарным диабетом, встречается с высокой частотой и колебаниями ее в больших пределах. Частота ПТБ зависит от тяжести течения сахарного диабета, степени его компенсации, длительности и типа СД, наличия других осложнений беременности, сопутствующих заболеваний и пр. Детальное изучение особенностей течения ПТБ у 171 беременной, страдающей сахарным диабетом, проведенное нами, показало следующее. Среди обследованных ИЗСД I степени тяжести был у 14% больных, II — у 57,3% и III — у 18,3%. СД впервые выявленный при беременности был у 10,4% женщин, страдающих ПТБ. Частота ПТБ увеличивалась с возрастанием тяжести заболевания, достигая 67,7% при тяжелом СД. Преобладали гипертезивные формы ПТБ, процент которых при II и III степени тяжести СД составил соответственно 38,7% и 39,8%. Отеки беременных наблюдались в 1,5-2,5 раза реже. Однако и при I степени тяжести СД ПТБ развивался у каждой 2-3-й беременной. Возможность частого развития ПТБ при легких формах СД подтвердили наши дальнейшие исследования. Так, сопоставление течения беременности у 111 женщин с детским и юношеским диабе-

том (классы C,D по White P,1965), среди которых у 41,6% СД был средней тяжести и у 58,4% — тяжелой формы, с течением беременности у 207 женщин, заболевших в более позднем возрасте, среди которых тяжелая форма заболевания имелась лишь у 4%, обнаружило одинаковую частоту ПТБ в этих группах — 40 и 36%. Вместе с тем, тяжелые полисимптомные формы ПТБ (нефропатия) у женщин с детским и юношеским диабетом развивались в 2 раза чаще, чем у беременных с меньшей давностью заболевания.

Большое значение для развития ПТБ имеет компенсация СД [Баранов В.Г. и др., 1975]. Оказалось, что если регуляция диабета была начата до 20 нед. беременности, то частота ПТБ была достоверно меньше, чем при компенсации заболевания в 37-40 нед.(42,8% и 66,6%). Частота тяжелых форм ПТБ — нефропатии при ранней компенсации диабета почти в 3 раза меньше — 14,2% против 50%. Это особенно важно потому, что такие неблагоприятные последствия ПТБ, как гломерулонефрит и гипертоническая болезнь развиваются в основном после тяжелых форм ПТБ.

Для оценки значения типа СД в возникновении ПТБ М.А.Ярцевой рассчитана частота ПТБ у тех больных, у которых не было других осложнений беременности, кроме ПТБ (табл.2).

Таблица 2

Частота различных форм позднего токсикоз беременных (%) в зависимости от типа сахарного диабета

Форма ПТБ	Тип диабета		
	ИЗСД	ИНСД	СД беременных
Отеки	26.8	42.8	32.5
Нефропатия I	12.2	23.8	13.5
Нефропатия II	2.5	9.5	5.4
Нефропатия III	7.3	—	—

Оказалось, что наибольшая частота ПТБ была при ИНСД — он наблюдался у трех из четырех беременных, тогда как при ИЗСД и СД беременных — у каждой второй. Увеличение частоты ПТБ при II типе СД происходило главным образом за счет возрастания легких форм, процент нефропатии II-III при ИЗСД и ИНСД был одинаковым. Однако нефропатия III отмечена только при ИЗСД. Изучение зависимости частоты различных форм ПТБ от длитель-

ности СД и наличия или отсутствия ангиопатий показало следующее. Если не было диабетических ангиопатий, то частота ПТБ у беременных с ИЗСД не зависела от длительности болезни. Если же имелись сосудистые поражения,то выявлялась зависимость между тяжестью ПТБ и временем заболевания. Это прослеживалось для легких форм ПТБ. Так, увеличение длительности ИЗСД более 5 лет приводило к возрастанию частоты отеков в 9 раз, а нефропатии — в 3 раза.

К особенностям течения ПТБ следует отнести раннее появление первых признаков заболевания (26-28 нед), а иногда и раньше), быстроту развития и стойкость симптомов, длительность течения и неустойчивый эффект от проводимой терапии. Среди симптомов, по нашим данным, преобладала гипертензия (артериальное давление от 135/90 до 170/110 мм рт.ст.). Протеинурия имелась не всегда и величина ее в большинстве случаев была невелика. Нередко развитие ПТБ совпадало с декомпенсацией СД.

Патогенез ПТБ сложен и многообразен. В общем виде его можно представить как недостаточность адаптации материнского организма к новым условиям. связанным с беременностью, причем в качестве составных частей в патогенез входят кортико-висцеральный, вегето-сосудистый и иммуногематологический компоненты.

При ПТБ в патологический процесс вовлекается целый ряд органов и систем, нарушаются обменные процессы, иммунологический и гормональный гомеостаз.

Значительная роль в патогенезе ПТБ отводится нарушению гемодинамики, волемическим изменениям, нарушению гемостаза, расстройствам микроциркуляции и реологических свойств крови, недостаточности калликреин-кининовой системы и пр.

Даже при легких формах ПТБ развивается гиповолемия, которая прогрессирует с нарастанием тяжести ПТБ. Гиповолемии способствуют метаболические изменения, связанные с нарушением функции печени и имеющиеся при ПТБ: гипо- и диспротеинемия, изменения липидного, водно-солевого обмена, активности многих ферментов, характеризующих функцию печени и т.д.

Остановимся более подробно на процессах, происходящих в организме беременных при возникновении ПТБ, и процессах, развивающихся при СД. особенно если у больных выявлены сосудистые поражения.

В настоящее время доказано, что в основе патогенеза ПТБ лежат сосудистые расстройства: ангиоспазм, стаз крови, измене-

ния проницаемости сосудистой стенки, нарушения реологических свойств крови, микроциркуляции. Выраженность этих нарушений зависит от тяжести и длительности ПТБ. Увеличение синтеза тромбоксана A_2, являющегося сильным агрегирующим агентом и вазоконстриктором, и снижение простациклина в сосудистой стенке, приводят к повышению агрегационно- адгезивных свойств тромбоцитов, нарушают микроциркуляцию и вызывают хронический ДВС синдром. Это отмечается при тяжелых формах ПТБ. Подобные процессы происходят и при тяжелом СД с сосудистыми поражениями [Ефимов А.С.,1989].

Ведущим звеном в патогенезе ПТБ является, видимо, генерализованный сосудистый спазм, чему способствует активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, увеличение катехоламинов и биогенных аминов (гистамина и, особенно, серотонина) и другие факторы, а также изменение клеточных рецепторов кальция, нарушение его связывания, нарушение проницаемости мембран и т.д. ДВС синдрому способствуют изменения состава крови, гипо- и диспротеинемия, появление больших молекул белков [Величанская Г.Ф., 1977 и др.]. Гипо- и диспротеинемия отражают нарушения белковообразовательной функции печени, нередко наблюдаемой при ПТБ, и служат плохим прогностическим признаком.

В патогенезе ПТБ немалое значение имеет активация процессов ПОЛ и нарушение равновесия в системе ПОЛ-антиоксиданты. При ПТБ наступают изменения клеточного и гуморального звена иммунитета.

За последнее время накопилось много фактов, дающих возможность предположить, что большая роль в патогенезе ПТБ принадлежит комплексу нарушений метаболических процессов, связанных с жизнедеятельностью плода и плаценты. В дальнейшем, в процесс вовлекаются в той или иной степени и другие органы и системы организма, в том числе и нервная, однако изменения в них вторичны и обусловлены первичными нарушениями, связанными с процессами, происходящими в плодово-плацентарном комплексе. При этом основную роль в них играют, вероятно, снижение маточно-плацентарного кровообращения и нарушение функции плаценты, при которых в маточно-плацентарном комплексе образуются вещества, повышающие артериальное давление. И если правомерно считать поздние токсикозы болезнью адаптации, то это прежде всего недостаточность адаптации материнского орга-

низма к новым условиям, связанным с беременностью, и в первую очередь, к условиям метаболическим.

При сахарном диабете имеется много факторов, предрасполагающих к развитию позднего токсикоза беременных. По-видимому, на первый план нужно вынести генерализованное поражение сосудов в виде микроангиопатий, нередко наблюдаемых при сахарном диабете. Диабетическая ретинопатия (ДР) встречается значительно чаще диабетической нефропатии (ДН). По данным ВОЗ (1987), ДР при ИНСД отмечена в 10%, а при ИЗСД — у 30% больных развивается выраженная ретинопатия с нарушением или потерей зрения.

При обследовании 2514 больных сахарным диабетом в клинике Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ МЗ УССР ДР выявлена у 52,2% [Ефимов А.С., 1989]. При легкой форме заболевания ДР была у 27,2% больных. При длительности болезни до 5 лет ДР обнаружена в 42,3% случаев. из них — у 19,2% в течение первого года заболевания. Диабетическая нефропатия выявлена у 44,9% этих же больных, при этом до 5 лет болезни — в 34,9% до 1 года — 12,6% случаев. При длительности заболевания от 11 до 20 лет ДР была в 75,3%, а ДН в 63,7%.

При тяжелых формах сахарного диабета наступление беременности, вызывая глубокие метаболические и гормональные изменения в организме женщины, усугубляет этот процесс. Поражаются сосуды плаценты, возникают нарушения ее гормональной функции и снижение маточно-плацентарного кровообращения, что способствует развитию позднего токсикоза. Немалая роль принадлежит многоводию и крупным размерам внутриутробного плода, которые у женщин и без сахарного диабета являются факторами, способствующими развитию позднего токсикоза. Кроме того, имеет значение и частое присоединение инфекции мочеполовых органов.

К причинам развития ПТБ причисляют гипоплазию половых органов, отмечаемую у женщин с диабетом, возникающем в детском возрасте, изменения в матке, дисфункцию плаценты. P.H.Felig (1975) одной из главных причин частого развития позднего токсикоза у беременных с сахарным диабетом считает поражение сосудов матки, нарушение маточно-плацентарного кровотока и как следствие этого маточно-плацентарную ишемию.

Диагностика ПТБ и особенно дифференциальный диагноз с диабетической нефропатией при беременности представляет большие трудности.

Если у больной диабетом женщины раньше не диагностировали заболевание почек, то не всегда удается установить поздний ли это токсикоз беременных или ДН. Особенностью течения диабетической нефропатии является позднее проявление клинических симптомов заболевания и нарушения функции почек. Нередко наблюдаются нарушения почечной динамики без каких-либо клинических симптомов поражения почек [Баранов В.Г., Стройкова А.С., 1980].

Особое место при СД занимает артериальная гипертензия, частота которой находится в пределах от 16,5 до 48% [Ефимов А.С., 1989]. Причиной гипертензии у 52% больных является гипертоническая болезнь, а у 48% она носит симптоматический характер, в основном это почечная гипертензия. При СД возможна также кардио-васкулярная (гемодинамическая) симптоматическая гипертензия.

Приведенные данные подтверждают необходимость комплексного обследования беременных с СД для постановки правильного диагноза заболевания и осложнений беременности, для выбора рациональной тактики ведения беременности и родов.

Развитие ПТБ у беременных с СД нередко приводит к декомпенсации СД и в этой связи к необходимости досрочного прерывания беременности в интересах здоровья матери, что увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность детей.

Многоводие

Многоводие — патологическое состояние, характеризующееся избыточным (превышающим 1,5 л) количеством околоплодных вод в амниотической полости.

Частота многоводия (гидрамнион, полигидрамнион) в среднем составляет 0,3-0,6% от числа родов. Эти данные значительно меняются при разной акушерской патологии. При общей частоте многоводия на всех родившихся 0,41% — (353 случая на 86301 родов) первое место занимал сахарный диабет (24,6%), затем шли уродства плода (19,8%), эритробластоз плода (11,5%), многоплодная беременность (8,4%) [Queenan, Yadow.E., 1970]. По данным отечественных авторов, процент многоводия при сахарном диабете находится в пределах от 13 до 40%, по сводным данным Е.Педерсена (1979) — от 20 до 48%.

Изучение зависимости частоты многоводия от результатов пробы на толерантность к глюкозе, проведенное у 461 женщины с

факторами риска по СД показало, что при нормальном тесте толерантности к глюкозе (ТТГ) многоводие наблюдалось у 1,3%, при сомнительном ТТГ — у 4,0%, при диабетическом ТТГ — у 11,1% [Engelhandt.E., 1974]. Среди беременных с многоводием диабетический ТТГ отмечался у 7,9% [Уголева С.В. и др., 1982].

Многоводие может развиться при любом типе СД. Компенсация его приводит к уменьшению частоты гидрамниона [Грязнова И.М., 1978; Браун Дж., Диксон Г., 1982]. У больных СД классов С и D по Уайт, частота многоводия в 2 раза выше, чем у беременных, отнесенных к классам А и В [Уголева С.В. и др., 1982].

Проведенное нами наблюдение за 271 беременной с многоводием (1986) показало, что частота его в разные сроки беременности колеблется в больших пределах: в 16-19 нед — у 1,5%, в 20-23 нед — у 8,9%, в 24-27 нед — у 12,2%, в 28-32 нед — у 28,4%, в 33-35 нед — у 19,6%, в 36-38 нед — у 19,6%.

Многоводие различают по степеням: легкая — 1,5-3 л, средней тяжести — 3,1-5 л и тяжелая — свыше 5 л. Оно может быть острым и хроническим.

При СД, в основном, встречается хроническое многоводие средней тяжести, реже — легкой степени.

Диагноз выраженных форм многоводия не представляет трудностей. Хроническое многоводие, особенно легкой степени, иногда установить трудно, и в этих случаях оказывает помощь ультразвуковое обследование. *Для подтверждения многоводия наблюдение необходимо проводить в динамике!* Раз в неделю измеряют высоту стояния дна матки, окружность живота. Быстрое увеличение этих показателей, а главное, несоответствие размеров матки календарному сроку беременности говорят в пользу гидрамниона и дают возможность поставить диагноз даже в ранние сроки беременности. При многоводии матка обычно напряжена, части плода пальпируются с трудом или совсем не определяется, положение плода неустойчивое. Уточняет диагноз УЗИ.

Вопрос о причинах развития многоводия при СД до сих пор остается неясным. По-видимому, многоводие при сахарном диабете является полиэтиологическим заболеванием, в происхождении которого играют роль разные факторы. Многие считают причиной гидрамниона при СД гипергликемию матери и находят повышенный уровень глюкозы в околоплодных водах, другие такой связи не обнаруживают.

Некоторые авторы отводят особое место в образовании и метаболизме околоплодных вод почкам плода. Предполагают, что мно-

говодие является следствием полиурии плода в ответ на повышенный переход глюкозы к нему. В подтверждение этого приводят данные об отсутствии многоводия при компенсации СД. Другие рассматривают гидрамнион как ответную реакцию эпителия амниона на высокое содержание сахара в околоплодных водах. Определение скорости выделения мочи внутриутробным плодом при помощи ультразвукового измерения объема мочевого пузыря, проведенное у лиц с СД показало, что выделение мочи было ниже уровня, полученного у здоровых женщин [Van Otterlo J.C. et al., 1977]. Авторы считают, что связи между многоводием и полиурией плода нет.

Исследования, проведенные в ИАГ им. Д.О.Отта С.С.Бадаляном (1986) с использованием УЗИ и биохимических методов, показало, что в конце беременности у женщин при диабете беременных и при ИЗСД саморегулирующая функция почек у плодов в равной степени изменена по сравнению с нормой. Однако часовой диурез у плода после 38-й недели при диабете беременных остается в пределах нормы, тогда как при ИЗСД у женщин в эти сроки беременности часовой диурез у плода достоверно снижается, что определяется, в основном, уменьшением скорости клубочковой фильтрации.

Дальнейшие исследования, выполненные Н.Г.Павловой (1990), дали возможность установить, что при ИЗСД в 34 нед. беременности уровень диуреза у плодов и реакция их почек на повышение уровня эндогенной глюкозы зависят от степени компенсации заболевания. Полиурия у плодов и парадоксальная реакция (уменьшение диуреза) на увеличение уровня сахара в крови у матери, наблюдается при недостаточной компенсации. Это можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на поддержание водно-солевого гомеостаза у плода. В механизме полиурии у плодов при недостаточной компенсации ИЗСД имеет значение выраженная незрелость канальцевого аппарата почек плодов и высокий уровень сахара в крови матери, и, следовательно, у ее плода. При компенсированном ИЗСД диурез у плодов в ответ на повышение уровня эндогенной глюкозы в крови у матери соответствует данным, обнаруженным у здоровых беременных.

Анализ полученных данных привел автора к выводу, что в III триместре беременности при ИЗСД матери глюкоза оказывает на почки плода диуретический эффект. Проводя в динамике УЗИ исследования, Н.Г.Павлова показала прямую зависимость высо-

кого уровня часового диуреза плодов и высокой концентрации глюкозы в крови у матери и в околоплодных водах.

Для развития многоводия большое значение имеет нарушение нормальной секреции и всасывания амниотической жидкости, участие в ее продукции плаценты и самого плода. Высказывается мнение об участии в этих процессах легких, желудочно-кишечного тракта и кожи плода. Возможно, развитию многоводия способствуют изменения в сосудистой системе, имеющиеся в миометрии при тяжелом СД. Косвенным подтверждением этого является двукратное увеличение частоты многоводия при длительном тяжелом СД по сравнению с диабетом меньшей давности. Особенно опасно сочетание многоводия и токсикоза. Е.Педерсен (1979) отмечает, что у 50% беременных с СД, страдающих поздним токсикозом, выявляется многоводие, и у 1/3 с многоводием — токсикоз. По нашим данным, ПТБ при многоводии установлен при ИЗСД — в 72,7%, при ИНСД — в 38,9% и при СД беременных — в 82,7% [Ярцева М.А., 1989]. Преобладают гипертензивные формы ПТБ. Прослеживается последовательность патологических процессов: сначала отек беременных, затем многоводие, и наконец, нефропатия. Наиболее тяжелое течение позднего токсикоза отмечено при сочетании многоводия с инсулинзависимым сахарным диабетом. Гидрамнион чаще наблюдается при декомпенсированном сахарном диабете,компенсация диабета приводит к уменьшению его частоты. Обращает на себя внимание, что почти в 40% при ИЗСД и СД беременных отмечена анемия [Ярцева М.А.,1989].

ИЗСД признается в настоящее время аутоиммунным заболеванием. Показана роль аутоиммунных процессов в патогенезе диабетических ангиопатий. Наряду с угнетением клеточного иммунитета, отмечается активация гуморального иммунитета с увеличением В-клеток,IgG и IgA [Балаболкин М.И. и др., 1980; Дегтяренко Г.В., 1980, Дубравская Т.В., 1986 и др.]. Повышается также IgM, который вместе с IgG может образовывать иммунный комплекс с инсулином.

Беременность усугубляет иммунологические нарушения, имеющиеся у больных СД. Так, антитела к инсулину выявлены у 92% беременных, лечившихся инсулином [Mylvaganum R. et al., 1984].

Исследования М.А.Ярцевой (1989) показали, что у беременных с СД IgG в сыворотке крови, начиная с 33 недели превышал в 1,5 раза его уровень у здоровых беременных тех же сроков. IgM в сыворотке крови уже в 28-32 нед был в 3 раза выше, чем в конт-

рольной группе и достигал максимума в 37-40 нед Развитие у беременных ПТБ не меняло этих данных. Однако, если у беременных имелось многоводие, то IgG увеличивался уже в 28-32 нед, т.е. в сроки возрастания уровня IgM. Если рост IgG относился только к ИЗСД, то IgM повышался также и при диабете беременных. При диабете беременных в 37-40 нед. повышался также уровень IgA.

Изучение уровня иммуноглобулинов в зависимости от наличия или отсутствия микроангиопатий обнаружило максимальную величину IgG при гломерулосклерозе, ИЗСД и многоводии, которая в 1,5 раза превышала этот показатель в группе без многоводия.

Югославские исследователи нашли повышение IgM в сыворотке крови больных СД в III триместре [Росич Б. и др., 1991].

Повышение содержания иммуноглобулинов в крови при ИЗСД может быть связано с образованием иммунных комплексов, которые обнаружила в плаценте у беременных Л.Б.Зубжицкая (1985). По-видимому, иммунные факторы вовлекаются и в процесс образования околоплодных вод. Инсулин не проходит через плацентарный барьер, но вырабатывается поджелудочной железой плода и поступает в его кровоток с 8-й недели беременности. Содержание инсулина, присутствующего в фетальной циркуляции у женщин, больных сахарным диабетом, повышено. Инсулин присутствует в околоплодных водах у беременных сахарным диабетом в количестве в 6 раз превышающем содержание у здоровых. В пупочных сосудах новорожденных от больных матерей средний уровень инсулина в 20 раз выше, а в моче — в 13 раз выше, чем у новорожденных от здоровых женщин [Weissenbacher.E.-R.,1978]. В связи с тем, что у плодов женщин, больных сахарным диабетом, инсулин присутствует в фетальной циркуляции в больших количествах, возможно образование комплекса инсулин - антиинсулин [Kuman H., 1981; Charlesworth J.A. et al., 1982].

Имеются и другие доказательства вовлечения фето-плацентарного комплекса в иммунологический процесс при сахарном диабете. Так, у плодов, родившихся от матерей с сахарным диабетом, в пупочном канатике найдены антитела к инсулину.

Таким образом, учитывая высокое содержание инсулина в околоплодных водах и иммунологические процессы, происходящие в фето-плацентарном комплексе у больных СД, можно думать о возможном участии иммунных систем плода и матери в развитии многоводия. На эту же мысль наводит большая частота многоводия при эритробластозе плода, причиной которого является иммуно-

логический конфликт. Это в некоторой степени может объяснить повышенную частоту многоводия у беременных с ИЗСД классов D-F по Уайт, у которых в большинстве случаев имеются сосудистые осложнения и предполагаются большие повреждения плаценты, чем у женщин с небольшой давностью заболевания, что создает условия для прохождения антител к плоду.

В развитии многоводия при СД нельзя исключить и роль пролактина (ПРЛ).

ПРЛ играет большую роль в осморегуляции, регуляции объема вод и может блокировать трансмембранный переход жидкости. Он оказывает влияние на электролитный обмен плода, принимает участие в регуляции ионного состава вод. ПРЛ стимулирует движение жидкости от плода к матери, влияет на внутриклеточные механизмы, контролирующие транспорт воды через амнион, действуя на плодовую часть оболочек. Есть данные, что уровень ПРЛ вод коррелирует со степенью зрелости легких плода и с массой его надпочечников.

Подтверждением возможной роли ПРЛ в развитии многоводия при СД является его увеличение в пуповинной крови при ИЗСД и многоводии по сравнению с кровью новорожденных, у матерей, которых многоводия не было [Ярцева М.А., 1989].

Сообщения о связи многоводия с инфекцией появились давно. Последнее время особая роль в этом процессе отводится урогенитальной инфекции (УГИ), частота которой при СД повышена.

Анализ частоты и характера урогенитальной инфекции, проведенный нами у 271 беременной с многоводием, показал наличие генитальной инфекции у 24,4%, пиелонефрита — у 15% (из них у 9% хронический и у 6% пиелонефрит беременных), бессимптомной бактериурии — у 5,2%. Первое место по частоте среди возбудителей инфекции, обнаруженных во влагалище и шейке матки, занимала Candida albicans — 14,8%, второе — генитальная микоплазма — 7%; остальные микроорганизмы встречались значительно реже.

Этиологическая роль M.Hominis и Ur.Urealyticum в воспалительном поражении плаценты показана при одновременном микробиологическом и гистологическом исследовании плацент. Выделение генитальных микоплазм из плаценты ассоциировалось с инфильтрацией плодных оболочек, плодовой поверхности плаценты и пуповины полиморфно-ядерными лейкоцитами, а это, видимо, приводит к нарушению резорбции околоплодных вод и

способствует развитию многоводия [Disker K. et al., 1979]. Всасывание вод нарушается также вследствие изменения концевых ворсин хориона, уменьшения количества и площади кровеносных сосудов [Пигарева Е.И., 1975].

Развитие многоводия у беременных с СД сопровождается возникновением дополнительных осложнений беременности (ПТБ, угрожающее прерывание беременности, неправильное положение плода, несвоевременное излитие околоплодных вод — НОВ). В родах наступают слабость родовой деятельности, кровотечения, гипоксия плода и пр. Все это ухудшает исход беременности как для матери, так и плода. Кроме того, нередки мертворождения и врожденные пороки развития плода.

Воспалительные заболевания урогенитального тракта

В последнее время все большее внимание в акушерстве привлекает урогенитальная инфекция, нередко впервые выявляемая при беременности.

Особое значение эта проблема приобретает для беременных женщин, больных сахарным диабетом. Легкому возникновению инфекции у больных с СД способствует снижение иммунологической реактивности организма. Повышенной частоте острых и хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом способствует глюкозурия, создающая благоприятные условия для размножения микробов в моче [Баранов В.Г., Оркодашвили Л.Ш., 1977].

Бессимптомная бактериурия у беременных встречается в 2-10% [Башмакова М.А. и др., 1980; Голиус Г.И., 1981]. У беременных, страдающих сахарным диабетом, она выявляется в 4 раза чаще, чем у здоровых беременных — 18,2% против 4,5% [Kejlsgaard C.,1973]. При нелеченной бактериурии ПН возникает в 30%, в 6% он вызван грамотрицательными бактериями. Этому способствует диабетический кетоацидоз [Ferris P.H., 1975]. Бактериурия при СД выявлялась у 1 из 20 беременных при ИЗСД и у 1 из 16 при СД беременных [Ярцева М.А., 1989].

Пиелонефрит (ПН) часто сочетается с диабетической нефропатией. Частота ПН при диабетической нефропатии по данным аутопсии колеблется от 34 до 40% [Шулутко Б.И., 1987]. Бессимптомная бактериурия при наличии СД встречается в 2-3 раза чаще, чем у лиц без диабета. Как правило, в дальнейшем наступает

инфицирование почек [Шулутко Б.И., 1987]. Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей у больных СД выявляются в 4 раза чаще, чем у лиц без диабета [Спесивцева В.Г. и др., 1973].

Среди женщин, страдающих сахарным диабетом, ПН встречается в несколько раз чаще, чем среди других беременных [Второва В.Г., 1965; Романова Е.П., 1972, Грязнова И.М., Второва В.Г., 1977]. При диабете, развившемся во взрослом состоянии или впервые выявленном, частота хронического ПН у беременных была 4,5-4,7%. При диабете с большой давностью заболевания ПН установлен в 8,8% [Уголева С.В. и др., 1982].

Обострение ПН у беременных с СД возникает в несколько раз чаще, чем у беременных без СД, в основном у женщин, страдающих ИЗСД. Пиелонефрит, впервые выявленный при беременности, чаще отмечается при гестационном СД. При ИНСД ПН у беременных встречается редко [Ярцева М.А., 1989]. Диагностика острого ПН не вызывает трудностей. Хронический ПН нередко протекает атипично.

Для оценки клинической картины инфекционного заболевания почек и особенно — выбора метода лечения большое значение имеет выявление возбудителя. Тесное анатомическое соседство уретры, влагалища, прямой кишки, снижение антимикробного иммунитета при беременности способствуют заселению входа в уретру грамотрицательными бактериями из кишечника. Короткая уретра и близкое расположение мочевого пузыря, нарушение уродинамики способствуют восходящему пути распространения инфекции. Этим, видимо, и объясняется значительное преобладание энтеробактерий и энтерококков (стрептококки группы D) среди возбудителей заболеваний мочевыделительной системы, которые при беременности занимают первое место. По нашим данным, у беременных с сахарным диабетом в моче, наряду с эшерихиями, часто высеивают дрожжеподобны грибы рода кандида (Candida), генитальную микоплазму и уреоплазму.

ПН может начаться рано и вначале носит латентный характер, поэтому для его выявления следует использовать весь комплекс диагностических тестов при обязательном посеве мочи у всех беременных.

Острый ПН может протекать по-разному. Обострение обычно наступает в 22-28 нед. беременности. Иногда наблюдаются высокая температура, интоксикация без каких-либо признаков пора-

жения мочевых путей. Возможно и безлихорадочное течение с тяжелой интоксикацией [Мазовецкий А.Г., Великов В.К., 1987].

При развитии декомпенсации СД без видимой причины следует помнить о пиелонефрите.

Кольпиты

У беременных с СД велика частота кольпитов. Увеличение частоты воспалительных заболеваний половых органов объясняется нарушением защитных механизмов организма женщины, сложившихся в процессе длительной эволюции. Это анатомическое строение наружных половых органов, обеспечивающее разобщение влагалища с внешней средой, наличие многослойного эпителия в слизистой влагалища, способного к "самоочищению". При беременности эпителий влагалища разрастается; начиная со II триместра преобладают навикулярные клетки, богатые гликогеном. Кислая среда создает бактерицидность влагалищной флоры.

Биологическим барьером для проникновения микробов является шейка матки, что обеспечивается ее анатомо-физиологическими особенностями: наличием секрета желез слизистой оболочки, обладающих бактерицидной, протеолитической и антимикробной активностью, содержанием в ней IgA и т.д.

Возникновению воспалительных заболеваний половых органов способствуют экстрагенитальные болезни, искусственные аборты. Широкое применение гормональных контрацептивов, использование различных антибактериальных препаратов, большая аллергизация населения и ряд других факторов привели к нарушению взаимоотношений между макро- и микроорганизмом, большой их изменчивости.

Глюкозурия, изменение нормальной кислотности отделяемого влагалища при сахарном диабете являются факторами, способствующими развитию кольпитов. Чаще кольпиты вызываются грибами рода кандида (Candida) [Ярцева Л.Д., 1971 - 1976; Браун Дж., Диксон Г., 1982 и др.] и генитальной микоплазмой [Моисеенко М.М., 1986], цервицит-хламидиями. При этом, если кандидозный и микоплазменный кольпит чаще протекает с клиническими проявлениями, то хламидиозный цервицит,как правило, бессимптомно. Кроме того известно, что хламидии особенно часто встречаются у юных и молодых женщин. Среди же беременных с ИЗСД как раз и преобладают молодые женщины, т.е. это контингент очень под-

верженный хламидийной инфекции. Часто наблюдается сочетанная инфекция, вызванная ассоциацией микроорганизмов.

По данным ИАГ им. Д.О.Отта, в последние годы частота обнаружения хламидий в гениталиях беременных женщин составляет 7,3% [Савичева А.М., 1991].

При исследовании реакции непрямой гемаглютинации (РНГА) сыворотки крови с микоплазменным антигеном она была положительной у 74% беременных с наличием воспалительных заболеваний урогенитального тракта, тогда как у беременных при отсутствии подобных заболеваний она была положительной лишь в 29%. Корреляция высеваемости M.Hominis из урогенитального тракта и положительная РНГА обнаружена у 30% беременных с наличием воспалительных заболеваний, в то время, как у беременных без воспалительных заболеваний корреляция имелась лишь у 7,3%. Полученные данные показывают, что M.Hominis является этиологическим фактором в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы беременных женщин [Смирнова Т.Д., Моисеенко М.М., 1982].

Анализ частоты кольпитов при разных типах СД показал, что он диагностируется у каждой 4-5-й беременной [Ярцева М.А., 1989].

При ИЗСД и СД беременных и многоводии преобладал кандидозный кольпит, превышая частоту микоплазменного кольпита у первых в 2,5 раза, а у вторых — в 4 раза. При ИНСД процент кольпитов, вызванных тем и другим возбудителем, был одинаков. Такая же картина отмечена в том случае, если у женщины с СД беременных не было многоводия. Превышение в 2 раза частоты микоплазменного кольпита над кандидозным выявлено у беременных с многоводием без СД.

Высокая частота кольпитов у беременных с СД так же, как и пиелонефритов в значительной степени объясняется изменением их иммунного статуса [Ярцева М.А., 1989]. Так уровень IgG и IgM в сыворотке крови оказался в 1,5 - 2,5 раза выше у беременных с СД и кольпитами, как микоплазменными, так и кандидозными. При дрожжевом кольпите кроме того оказался пониженным сывороточный IgA.

Сочетание сахарного диабета с урогенитальной инфекцией оказывает плохое влияние на течение беременности. Чаще возникает поздний токсикоз беременных, многоводие, угроза прерывания беременности, спонтанный аборт, преждевременные роды. Все

это отрицательно сказывается на здоровье женщины и может привести к неблагоприятным последствиям для плода и новорожденного.

Невынашивание беременности

Этиопатогенез невынашивания беременности (НБ) сложен и многогранен. Частота спонтанных абортов на всю популяцию составляет 10-15%. Частота преждевременных родов в разных регионах бывшего СССР колебалась от 4 до 12%.

Угрожающий аборт или угрожающие преждевременные роды при СД встречаются в 8-42% [Родкина Р.А., Линева О.И., 1980; Ярцева М.А., 1989]. Спонтанные аборты (СА) наступают в 8,5-30% [Романова Е.П., 1972; Грязнова И.М., 1980; Шевченко Т.К., 1982], частота преждевременных родов составляет 25-60% [Зубков В.Н., 1984, Ярцева М.А., 1989].

По нашим многолетним наблюдениям, у женщин с СД повышена частота невынашивания беременности. Так, у каждой третьей женщины с ИЗСД или ИНСД а анамнезе, были спонтанные аборты или преждевременные роды, а при диабете беременных — у каждой пятой.

Анализ частоты угрозы прерывания беременности (УПБ) в зависимости от типа СД показал, что УПБ была наибольшей в группе женщин с СД беременных (38%), при ИЗСД она была меньше — 21% [Ярцева М.А., 1989]. Признаки УПБ появлялись в I триместре беременности и в половине случаев после 28 нед.

В работах последнего времени продолжают приводить высокие цифры СА при ИЗСД — 28,6% в первые 12 нед беременности [Dicker J., 1988]. При этом четко прослеживается связь с плохой компенсацией СД и с гипергликемией. Хорошая компенсация СД дала возможность снизить процент СА в 3 раза (8,5%). Это подтверждается специальными исследованиями. Так, у беременных с ИЗСД, у которых беременность прервалась в 8-9 нед спонтанно, гликозилированный НвА значительно выше, чем у тех, у которых беременность прогрессировала в пределах 20 нед. СА чаще наблюдается при длительном СД и наличии диабетической ангиопатии [Росич Б. и др., 1991].

Частота спонтанных преждевременных родов (ПР) при ИЗСД составила 11,3% (из них до 32 нед — 3,8%, в 34-35 нед — 7,34%), при СД беременных — в 3,6% — у всех в сроки выше 34 нед

[Грязнова И.М., Второва В.Г., 1985]. Еще большие цифры приводит В.Н.Зубков (1984), в наблюдениях которого спонтанные ПР у беременных с ИЗСД, развившемся в детском и юношеском возрасте, при наличии осложнений беременности (многоводие, ПТБ, ПН и анемия) составили 25%.

Причин для большой частоты недонашивания беременности у больных сахарным диабетом много. Прежде всего это тяжесть основного заболевания беременной. Анализ зависимости частоты спонтанных абортов от тяжести и формы заболевания, проведенный A.Jenger и соавт. (1962), показал, что при манифестном диабете без сосудистых заболеваний при длительности диабета до 10 лет и более 10 лет она была почти одинакова; при ДА частота СА не увеличивалась, однако при диабетической нефропатии частота самопроизвольного прерывания беременности возрастала более чем в 2 раза.

Невынашиванию беременности способствуют глубокие метаболические изменения при СД. Преждевременное спонтанное прерывание беременности до лечения СД в клинике было почти у половины больных — 47% [Баранов В.Г. и др., 1975]. К невынашиванию беременности при СД, появившемся в детском и юношеском возрасте, приводит инфантилизм, который нередко встречается у этих женщин [Осташевская Н.Н., 1980].

НБ способствуют и нарушения функции яичников, наблюдаемые у больных СД, а при ИНСД — нередко обнаруживается гипертрихоз, ожирение, гипертоническая болезнь. Большое влияние на НБ оказывает урогенитальная инфекция.

ПР способствуют осложнения беременности очень часто выявляемые у беременных, страдающих СД: ПТБ, многоводие, анемия, плацентарная недостаточность и др. И.М.Грязнова, В.Г.Второва (1985) считают одной из главных причин ПР несвоевременное отхождение околоплодных вод. Не исключено, что в развитии НБ играют роль и те глубокие нарушения иммунологического статуса, которые имеются у больных СД. Компенсация СД способствует уменьшению частоты недонашивания, это подтверждается значительным уменьшением частоты НБ у женщин после установления диагноза СД и проведения соответствующей терапии. Об этом говорят наш многолетний опыт и данные литературы.

Частота НБ увеличивается за счет досрочного прерывания беременности, к которому нередко приходится прибегать у беременных с СД по разным показаниям.

Невынашивание беременности является фактором риска для развития СД. Среди беременных с НБ высока частота обнаружения патологических проб на толерантность к глюкозе [Конради Л.И., Матвеева О.Ф., 1973; Калитс И.А., Лейснер У.Т., 1981 и др.].

Разработанная нами тактика ведения беременных с сахарным диабетом, включающая: компенсацию СД с ранних сроков беременности, раннее выявление очагов латентной инфекции и их санацию, профилактику и лечение осложнений беременности, нарушений жизнедеятельности плода, своевременное досрочное прерывание беременности, оказалась высоко эффективной.

Перинатальная смертность при ИЗСД и ИНСД снизилась в 1,5 раза, при СД беременных в 10 раз.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

Особенности функционального состояния и морфологии плаценты

Зародыш и плод, развивающийся у женщин с сахарным диабетом, подвергается комплексу отрицательных воздействий, обусловленных тяжестью основного заболевания и осложнений беременности.

Плод особенно чувствителен к патогенным воздействиям в критические периоды развития [Светлов П.Г., 1954-1960]. Первый критический период (период имплантации) у человека уловить практически невозможно, и о нем можно судить лишь косвенно. Второй критический период — период плацентации — у человека начинается с момента васкуляризации ворсин, т.е. на 3-ей нед беременности [Брусиловский А.И., 1976; Hamilton W., Q., 1971 и др.].

В формировании хориона можно различить 3 периода: предворсинчатый (7-8-й день развития), период образования ворсин (13-50-й день) и образования котиледонов (50-90-й день).

Основной структурно-функциональной единицей сформированной плаценты является котиледон,образованный стволовой ворсиной и ее разветвлениями, несущими сосуды плода.

С установлением плодо-плацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, т.е. к концу I триместра беременности завершается период плацентации. К концу 3-4-го мес онтогенеза сформированы основные структурные элементы плаценты, но в морфофункциональном отношении она еще остается незрелой [Калашникова Е.П., 1975].

II триместр беременности является периодом “фетализации” плаценты и характеризуется нарастанием темпов дифференцировки ворсин, их роста, роста и дифференцировки плодового русла кровообращения.

К началу III триместра (28-30нед) темп дифференцировки ворсин становится максимальным.

К концу беременности появляются инволютивно-дистрофические изменения (иногда их называют признаками “старения”), не свойственные плаценте в ранние сроки беременности.

Во время беременности формируется единая функциональная система мать-плацента-плод, основной задачей которой является обеспечение нормального развития плода [Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1978].

Плацента выполняет различные функции, при этом все они взаимосвязаны [Говорка Э., 1970]:

— трофика и белковый синтез, обеспечивающие рост и развитие эмбриона;
— газообмен;
— гормоновыделение и гормонорегуляция;
— регуляция кровяного давления;
— регуляция свертывания крови;
— антитоксическая функция и выделение метаболитов;
— депонирование различных биологически активных веществ;
— иммунная регуляция;
— регуляция процессов перекисного окисления липидов.

Плацента — уникальный иммунорегуляторный барьер [Говалло В.И., 1987]. Эта функция обеспечивается гормонами плаценты, ее растворимыми и фиксированными иммуносупрессорными факторами, почти полной механической непроницаемостью плаценты для лимфоцитов и материнских антител и другими факторами. Плацента является эндокринной железой периода беременности, в которой постоянно происходят активные метаболические процессы, идет синтез, секреция одних гормонов и биологические превращения других, а также иные сложнейшие процессы. Уже на стадии бластоцисты зародышевые клетки секретируют прогестерон, эстрадиол и хорионический гонадотропин (ХГ), обеспечивающие процесс имплантации плодного яйца. Синтез плацентарных гормонов происходит в синцитио- и цитотрофобласте, а также в децидуальной ткани.

Эндокринные факторы имеют большое значение для развития беременности и ее сохранения. При беременности резко изменяется продукция гормонов, имеющихся в организме в небеременном состоянии (эстрогены, прогестерон, глюкокортикоиды, тестостерон, релаксин, пролактин и др.) и появляются новые гормоны — плацентарный лактогенный гормон (ПЛ), хорионический гонадотропин.

Динамика биосинтеза и выделения многих гормонов в течение нормальной беременности изучена достаточно хорошо. Продукция эстрогенов, среди которых во второй половине беременности резко преобладает эстриол ($Э_3$), прогрессивно увеличивается в течение всей беременности, особенно после 9 нед, когда в производство предшественников эстрогенов включается плод. В конце беременности экскреция $Э_3$ возрастает по сравнению с уровнем у небеременных женщин в 1000 раз, эстрона и эстрадиола — в 100 раз.

Невозможно переоценить роль прогестерона (П) при беременности. В основном П плацентарного происхождения, начиная с 5-6 нед образуется в плаценте.

По мере прогрессирования беременности увеличивается уровень тестостерона и глюкокортикоидов в крови.

Хорионический гонадотропин начинает образовываться в тканях трофобласта с 9-12 дней беременности, резко увеличивается в начальные ее сроки, достигая максимума в 8-12 нед, затем снижается в 3-4 раза и поддерживается на этом уровне до конца беременности.

Плацентарный лактоген — появляется в определяемых количествах в крови с 34-36 дней после оплодотворения, далее постепенно нарастает, увеличиваясь в последние недели беременности. Плацентарный лактоген — человеческий хорионический лактосоматотропный гормон оказывает лактогенное и лютеотропное действие, обладает иммунологическими свойствами гормона роста. Соматотропный эффект ПЛ проявляется в регуляции углеводного и липидного обмена. ПЛ в организме матери увеличивает мобилизацию свободных жирных кислот из жировых депо. Он обладает антиинсулиновой активностью. Из-за замедления утилизации глюкозы появляется большая возможность потребления ее тканями матери и плода. Имеется прямая зависимость между уровнем гормона в крови и массой тела новорожденных [Степанова Н.А., 1974]. Установлена также высокая зависимость между уровнями ПЛ в сыворотке крови и эстриола в моче.

В процессе прогрессирования беременности возрастает уровень пролактина (ПРЛ) в крови, достигая максимума в III триместре, и в околоплодных водах, пик содержания ПРЛ в которых приходится на середину беременности.

При сахарном диабете оценка гормональной функции плаценты затруднена. Сводные данные по этому вопросу приведены в монографии Е.Педерсена (1979).

В ИАГ им. Д.О.Отта многие годы изучалось функциональное и морфологическое состояние плаценты при СД с учетом его типа, компенсации, сроков беременности и ее осложнений, исхода для плода и новорожденного и т.д. [Голумб С.Б., Калашникова Е.П., Камилова М.Я., Кошелева Н.Г., Купцов Г.Д., Оркодашвили Л.Ш., Савченко О.Н., Свечникова Ф.А., Ярцева М.А., 1980-1993].

О состоянии фето-плацентарного комплекса судили по содержанию в крови эстрадиола, прогестерона, активности окситоциназы (ОЦ), плацентарного лактогена, экскреции с мочой эстриола. Кроме того определяли уровень пролактина в крови. Обследовано — 217 женщин в 28-40 нед беременности.

У беременных с сахарным диабетом уровень $Э_2$ в крови существенно различался в зависимости от типа сахарного диабета и сопутствующих осложнений. В сроки 33-36 нед содержание $Э_2$ в крови при ИЗСД было почти в 2 раза ниже, чем у здоровых беременных, тогда как при ИНСД оно было близко к норме. Небольшое снижение уровня $Э_2$ в крови в III триместре беременности отмечено при наличии такой сопутствующей патологии, как тяжелый поздний токсикоз беременных, урогенитальная инфекция. Еще более низкие величины выявлены при наличии ангиопатий, особенно диабетической нефропатии, при которой уровень $Э_2$ в крови был в 6 раз ниже нормальных величин. Однако, если к этим осложнениям ИЗСД беременности присоединялось многоводие, то концентрация $Э_2$ в крови оказывалась существенно более высокой, достигая величин, свойственных контролю [Савченко О.Н., Кошелева Н.Г., Ярцева М.А., 1991].

Такая же картина наблюдалась при анализе экскреции $Э_3$ с мочой у беременных с сахарным диабетом. Снижение уровня $Э_3$ в сыворотке крови при ИЗСД в 37-40 нед., а $Э_2$ — при СД беременных и ожирении получила М.Я.Камилова (1985). Оказался пониженным, начиная с 28 нед беременности, уровень $Э_2$ и $Э_3$ в сыворотке крови при латентном СД [Ковтунова Л.Г., Курганова Л.С., 1980].

Оценка секреции и экскреции эстрогенов при ИЗСД в динамике беременности с учетом наличия диабетических ангиопатий проведена В.Н.Зубковым (1984). Оказалось, что при тяжелых сосудистых поражениях секреция $Э_3$ была достоверно выше, чем у здоровых беременных в сроки беременности до 29 нед. Одновременно экскреция $Э_3$ была понижена. Выработка $Э_2$, повышенная в первые 16 нед., приближалась к показателям здоровых беременных в сроки от 16 до 29 нед Начиная с 30 нед, определялось снижение и секреции, и экскреции с мочой эстрогенов, указывающее на выраженную фетоплацентарную недостаточность. На протяжении всей беременности у больных с ИЗСД имелось выраженное снижение секреции прогестерона и экскреции с мочой прегнандиола.

По нашим данным, уровни П в крови при сахарном диабете не имели отличий от нормы. Лишь в группе с гломерулосклерозом его содержание оказалось достаточно сниженным. Присоединение многоводия во всех случаях приводило к подъему содержания П в крови.

В процессе физиологически протекающей беременности уровень ПЛ, начиная с 5 нед, неуклонно возрастает. Еще в 1974 г. Н.А.Степанова показала, что у беременных с "сомнительной" и с нарушенной ПТГ не было различий, по сравнению со здоровыми, в уровне ПЛ в сыворотке крови. При манифестном СД с 16 до 36 нед, этот показатель был достоверно выше, чем у здоровых. Достоверное увеличение в 1,5 раза ПЛ у беременных с ИЗСД в 32-36 нед выявила М.Я.Камилова (1985). Вместе с тем при СД беременных и ожирении этот показатель оказался в 1,5 раза меньше. При отсутствии ожирения уровень ПЛ соответствовал данным, полученным у здоровых беременных того же срока. Специальное исследование уровня ПЛ в зависимости от компенсации СД [Купцов Г.Д., Уголева С.В., 1978] показало, что в I триместре беременности не было достоверных различий в содержании ПЛ между здоровыми беременными и женщинами с СД как компенсированным, так и некомпенсированным. Во II триместре при декомпенсированном диабете уровень ПЛ был в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин и в 1,5 раза по сравнению с беременными с компенсированным СД. В III триместре это различие было еще большим. Особенно низким было содержание ПЛ у беременных с декомпенсированным СД и наличием осложнений беременности (поздний токсикоз, угроза прерывания беременности, нарушение жизнедеятельности плода).

Увеличение уровня ПЛ в крови до 29 нед беременности при ИЗСД, начавшемся в детском и,особенно, в юношеском возрасте, отметил В.Н.Зубков (1984). После 29 нед секреция ПЛ приближалась к норме и оставалась на этом уровне до родоразрешения. Высокие уровни ПЛ в крови в 22-25 нед беременности совпадали с тенденцией к гипергликемии, увеличением потребности в инсулине и одновременном развитии многоводия и ПТБ. Г.Д.Купцов (1989) выявил увеличение почти в 1,5 раза среднесуточной гликемии в сроки 19-26 нед у беременных с ИЗСД при рождении крупных детей по сравнению с женщинами, родившими детей с нормальной массой тела.

По нашим данным, уровень пролактина в крови при сахарном диабете имел тенденцию к увеличению. При сроке 33-36 нед. это повышение было особенно выражено при ИНСД. При ИЗСД достоверный подъем ПРЛ был отмечен лишь в группе беременных, у которых диабету сопутствовал поздний токсикоз, УГИ и многоводие. При наличии диабетических ангиопатий концентрация ПРЛ в крови не имела отличий от нормы, но присоединение к гломерулосклерозу многоводия приводило к достоверному подъему уровня ПРЛ в крови. Так, в группе больных с ИЗСД, имевших поздний токсикоз беременных, УГИ, гломерулосклероз и многоводие, содержание ПРЛ в крови было в 2-3 раза выше нормы.

Среди существующих методов оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса определение активности окситоциназы сыворотки крови наиболее полно характеризует функцию плаценты, так как ОЦ является специфическим для плаценты ферментом и ее активность закономерно увеличивается по мере прогрессирования беременности.

В результате исследований [Голумб С.Б., Ярцева М.А., 1989] было обнаружено, что при нормально протекающей беременности уровень активности ОЦ сыворотки возрастает по мере увеличения срока беременности. При обследовании беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, на всех сроках беременности уровень активности ОЦ сыворотки крови не отличался от такового у контрольной группы. Подобная картина наблюдалась у беременных с многоводием без сахарного диабета на всех сроках беременности. Однако при сочетании сахарного диабета и многоводия уровень активности ОЦ сыворотки крови был достоверно выше, чем у здоровых женщин, у беременных с сахарным диабетом и беременных с многоводием. При отсутствии многоводия у беременных с

сахарным диабетом как при наличии отеков, так и при нефропатии уровень активности ОЦ сыворотки крови не отличался от такового у здоровых беременных. В ряде случаев отсутствовала динамика роста активности ОЦ при гипотрофии плода по мере прогрессирования беременности.

Отклонения в уровне активности ОЦ как в сторону резкого ее повышения, так и в сторону резкого ее понижения являются прогностически неблагоприятными для внутриутробного плода и указывают на нарушение функционального состояния плаценты. В случае сочетания СД, многоводия и урогенитальной инфекции, уровень активности ОЦ сыворотки крови был достоверно выше нормы, что свидетельствовало о фетоплацентарной недостаточности и требовало применения средств для коррекции состояния плаценты. Неблагоприятным признаком является также отсутствие динамики роста ОЦ. При отсутствии эффекта от использования средств, стимулирующих маточно-плацентарное кровообращение, необходимо ставить вопрос о досрочном прерывании беременности.

Таким образом, проведенные исследования отчетливо показали, что состояние фетоплацентарного комплекса при СД зависит от многих причин, главными из которых являются тип СД, его компенсация и наличие осложнений беременности, особенно позднего токсикоза и многоводия. Так, наличие многоводия у беременных при сахарном диабете сочетается с увеличением содержания всех исследованных гормонов в крови матери — эстрадиола, прогестерона, пролактина, повышением экскреции эстриола с мочой и увеличением активности окситоциназы в крови. При тяжелых осложнениях диабета, особенно при гломерулосклерозе, наблюдается снижение уровней прогестерона и эстрадиола в крови, но при наличии у таких больных еще и многоводия, содержание гормонов увеличивается, превышая норму.

Для понимания функционального состояния плаценты необходимо кратко остановиться на ее морфологических особенностях. Основные результаты работ, проведенных в лаборатории морфологии ИАГ им. Д.О.Отта РАМН под руководством проф. Е.П.Калашниковой, приведены в ее монографии (1986).

Морфологические изменения плаценты при сахарном диабете характеризуются нарушением созревания (замедленным или преждевременным) с увеличением или уменьшением массы пла-

центы. При этом обычно преобладает замедленный тип созревания.

Особенности морфологии плаценты при сахарном диабете обусловлены не только типом созревания ее, но и стадией заболевания. У матерей с декомпенсированным диабетом при рождении живых детей в плаценте преобладают признаки незрелости хориона.

При сахарном диабете происходят значительные изменения ультраструктуры плацентарного барьера. Базальная мембрана трофобласта и капилляров значительно утолщена, неравномерно осмиофильна, гомогенно-зернистого вида [Бобков В.М., 1993].

При компенсированном диабете матери и рождении живых детей структура хориона соответствует гестационному сроку. При преждевременных родах изменен лишь аргиофильный каркас сосудов, но в меньшей степени, чем при декомпенсации заболевания. При недоношенной беременности и сахарном диабете клетки Лангханса встречаются чаще, чем при нормально развивающейся беременности. В синцитиотрофобласте снижено содержание РНК. В строме ворсин различного калибра имеется избыточное накопление деполимеризованных форм кислых ШИК-положительных мукополисахаридов.

При сочетании сахарного диабета с поздним токсикозом тенденция к компенсаторной гиперплазии капилляров выражена в большей степени, чем при неосложненном сахарном диабете.

При декомпенсированном сахарном диабете страдают компенсаторно-приспособительные реакции плаценты. При компенсации диабета и недоношенной беременности компенсаторные реакции плаценты определяются на тканевом уровне в виде гиперплазии капилляров, хотя вследствие изменения хориона они могут обеспечить контакт между материнской и плодовой кровью на адекватном уровне.

При компенсированном сахарном диабете и доношенной беременности, не отягощенной другой патологией, компенсаторные реакции могут быть прослежены на субклеточном и клеточном уровне в виде повышения функциональной активности синцитиотрофобласта. При сочетании сахарного диабета и позднего токсикоза функциональная активность синцитиотрофобласта оказывается сниженной.

В патогенезе недостаточности плаценты при сахарном диабете большое значение имеет состояние сосудистой системы матки.

При исследовании ультраструктуры капилляров миометрия у женщин с тяжелой формой сахарного диабета обнаружены изменения по типу диабетической микроангиопатии.

Е.П.Калашникова заключает, что морфогенез плаценты при сахарном диабете складывается под влиянием сосудистых, метаболических и иммунных нарушений как со стороны матери, так и со стороны плода. Характер этих изменений связан не столько с длительностью течения заболевания, сколько с наличием или отсутствием декомпенсации и сопутствующих осложнений беременности. Это подтверждают наши клинические наблюдения и изучение функционального состояния плаценты. Сопоставление данных, полученных при исследовании морфологического состояния плаценты и ее гормональной функции, провели Л.Т.Эфедиева, Г.Д.Купцов, М.Я.Камилова (1985). Оказалось, что компенсаторное усиление гормональной активности, оцененное по уровню плацентарного лактогена и эстрадиола в сыворотке крови беременных с ИЗСД, ИНСД и СД беременных, коррелировало с компенсаторной гиперплазией сосудистого русла хориона, о котором судили по проценту субэпителиально расположенных в терминальных ворсинах капилляров. Таким образом, компенсаторные процессы в ткани плаценты сопровождались усилением ее гормональной активности.

Внутриутробный плод при сахарном диабете матери

Состояние и развитие внутриутробного плода при сахарном диабете определяется комплексом факторов — это тип и тяжесть СД, его компенсация, наличие, характер, длительность осложнений беременности и их лечение, тактика ведения беременности и родов, характер применяемых средств и методов лечения беременной и т.д.

Неблагоприятные условия внутриутробного развития сказываются на массе тела плода, соответствии его размеров сроку беременности и наличии внутриутробного заболевания (гипоксия, фетопатия, инфицирование и пр.) или аномалий развития.

Так, по нашим данным, всего 37,5% детей рождается в удовлетворительном состоянии при ИЗСД в сочетании с многоводием, тогда как при сахарном диабете беременных и ИНСД их в 2 раза больше. При ИЗСД каждый восьмой ребенок рождается в асфик-

сии, а при СД беременных она наблюдается лишь у 3,6% детей [Ярцева М.А., 1989].

Самым характерным признаком неблагоприятного влияния СД матери является формирование макросомии у развивающегося плода. Патогенез развития макросомии будет изложен в специальной главе. Здесь же необходимо подчеркнуть возможность рождения детей с малой массой тела и зависимость ее от типа и тяжести СД.

При ИЗСД, недостаточно компенсированном во время беременности масса тела может отставать от положенной к сроку беременности. Так, В.Н.Зубков (1984), изучая влияние длительности заболевания СД показал, что у женщин, заболевших СД в детском возрасте, масса тела плодов при родоразрешении на 28-32 нед., составляла 1540г; при диабете, возникшем в юношеском возрасте — 1926г. На 33-35 нед. она соответственно составляла 1982 и 2441г, а при диабете взрослых — 3219г. Подобное же соотношение величин сохранялось после 36 нед. беременности.

Малая масса тела детей при СД (до 3000г в 36-37 нед.) зависит, по-видимому, от наличия у беременных диабетических микроангиопатий, которые сочетаются с тяжелым поздним токсикозом и пиелонефритом и ведут к хронической гипоксии и гипотрофии плода. Нарушение нормальных взаимоотношений в системе мать-плацента-плод, расстройства микроциркуляции приводят к тканевой гипоксии.

При наличии многоводия при ИЗСД масса тела плода значительно выше положенной к сроку [Второва В.Г., 1982].

Наши исследования показали, что у больных ИЗСД при наличии многоводия масса тела плода на 34-35 неделе беременности составляет 3075г [Ярцева М.А., 1989]. Декомпенсация СД оказывает существенное влияние на формирование избыточной массы тела у плодов. Так, частота рождения детей с массой тела 4500г и более при компенсации СД после 28 нед. составила 43,8%, а при более ранних сроках — 21,2% [Баранов В.Г. и др., 1975].

Врожденные пороки развития (ВПР) у детей при СД матери наблюдаются не более, чем в 6% и обычно сочетаются с микросомией и гипотрофией плода [Лазюк Г.И., 1991]. На ВПР костно-мышечной системы приходится 37%, пороки сердца и сосудов — 24%, на пороки ЦНС — 14%, нередки и ВПР мочевой системы. Наиболее характерна каудальная дисплазия — отсутствие или гипоплазия крестца и копчика, а иногда и поясничных позвонков

и бедренных костей. Среди пороков сердца преобладают дефекты перегородок; пороков ЦНС — микро- и гидроцефалия, микрофтальмия и колобомы; мочевой системы — кистозная дисплазия почек.

Большинство исследователей считают главной причиной формирования пороков развития гипогликемию и гипоинсулинемию в ранние сроки беременности, дополнительными факторами являются гипоксия, сосудистые расстройства, нарушения липидного обмена.

При ИЗСД, по данным И.М.Грязновой, В.Г.Второвой (1985), частота ВПР составила 6,9%. Почти у половины детей были пороки сердца, у каждого пятого ребенка — множественные пороки, пороки поясничного отдела позвоночника у 2 и пороки развития конечностей у 3 из 43 детей.

Течение беременности у этих женщин характеризовалось большой частотой кетоацидоза в ранние сроки, имелось многоводие, длительная протеинурия и пиелонефрит. Анализ частоты ВПР плода в зависимости от времени заболевания ИЗСД показал, что наименьшая их частота была при СД взрослых (2%) и наибольшая при детском СД (8%), при общей частоте 5% [Зубков В.Н., 1984].

Снижению частоты уродств плода способствует компенсация сахарного диабета с ранних сроков беременности, применение средств, направленных на повышение жизнедеятельности внутриутробного плода и профилактика осложнений беременности с ранних ее сроков [Foidart J.M., 1985; Ziebers S.W. et al., 1987].

Неблагоприятные воздействия, испытываемые плодом больной матери, нарушают его развитие и адаптивные возможности, что находит отражение в высокой перинатальной смертности, которая, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах, достигая 35-40%.

По данным прозектуры г.Ленинграда (1980) при СД удельный вес антенатальной гибели плодов составлял 31%, интранатальной — 24% и ранней детской смертности — 45%.

Перинатальная смертность, по нашим данным, при ИЗСД равна 14,5%, при ИНСД в 2 раза меньше — 5,7%, а при СД беременных — 1,4% [Ярцева М.А., 1989]. При ИЗСД погибали в антенатальном периоде 5,6% плодов, при ИНСД — 5,7% и при СД беременных — 1,4%. Интранатальная смерть плодов наблюдалась

только у больных ИЗСД — 1,6%, у них же ранняя детская смертность составила 7,3%.

Почти во всех случаях перинатальной гибели СД был в состоянии декомпенсации. Кроме того, у 2/3 больных имелся поздний токсикоз беременных, у половины — кольпит (микроплазменный или кандидозный), у каждой четвертой был рецидивирующий пиелонефрит; диабетические ангиопатии при ИЗСД и антенатальной гибели плодов выявлены у половины беременных.

Антенатальная гибель плодов (АГП) наступала на 29-32 или на 35-36 нед беременности. И.М.Грязнова, В.Г.Второва (1985) провели математический анализ причин, приводящих к АГП при ИЗСД с оценкой каждого отдельно взятого показателя. Наибольшую прогностическую ценность представляет состояние кетоацидоза в ранние сроки беременности. В этих случаях вероятность антенатальной гибели внутриутробного плода почти в 4 раза выше, чем в общей группе обследованных беременных с СД. В 3 раза больше возможность АГП при длительной тяжелой протеинурии, прекоматозном состоянии в ранние сроки или гипогликемии в поздние сроки беременности. Почти в 2 раза увеличивается АГП при гипогликемии в ранние или поздние сроки беременности, при кетоацидозе или прекоматозном состоянии в поздние сроки беременности, длительной гипертензии или многоводии.

Естественно, что на практике редко имеется один показатель, способствующий АГП. При выявлении нескольких показателей вероятность ее возрастает. Для АГП могут иметь значение также и другие факторы — отягощенный акушерский анамнез, урогенитальная инфекция, наличие других акушерских осложнений (предлежание или отслойка плаценты, многоводие и др.), дополнительных сопутствующих заболеваний при беременности (тонзиллит, грипп, ОРЗ и т.д.). Оценивая риск АГП все это также надо учитывать.

Авторы очень наглядно представили пагубную роль для плода декомпенсации СД. Это подтверждается подсчетом частоты АГП в зависимости от уровня гликемии во время беременности. Так, если ее уровень был 3,3-5,5 ммоль/л, то АГП составила 3,8%. При гликемии выше физиологического уровня (5,5-7,7 ммоль/л) АГП увеличивалась в 1,5 раза и достигала 6,02%. При очень высокой гликемии — более 9,9 ммоль/л АГП возрастала в 2 раза (11,5%).

Выявление факторов, способствующих антенатальной гибели плода при сахарном диабете беременных показало следующее.

Если диабетические жалобы появились в первые 8 нед беременности, то вероятность АГП увеличилась в 1,8 раз, если инсулинотерапия начата поздно — в 1,9 раза, если она не проводилась совсем — в 2,5 раза и, наконец, если при беременности была кетоацидотическая кома, то вероятность АГП возрастала в 3,5 раза [Грязнова И.М., Второва В.Г., 1985].

Важным прогностическим признаком антенатальной смертности плодов при СД является отсутствие увеличения потребности в инсулине во второй половине беременности, что указывает на неблагополучие в состоянии плода [Купцов Г.Д., 1990].

Таким образом, факторами, способствующими антенатальной гибели плода, являются декомпенсация и гипогликемия на протяжении всей беременности. Особенно неблагоприятные последствия имеет отсутствие регуляции СД в ранние сроки беременности.

При спонтанных родах на состояние внутриутробного плода влияет много дополнительных факторов — осложнения родов, неправильная тактика ведения родов, неадекватные методы реанимации.

Гибель плодов в первом периоде родов наступает от внутриутробной гипоксии. К ней приводят метаболичекие нарушения, обусловленные декомпенсацией СД, фетоплацентарная недостаточность. На таком фоне дополнительная гипоксия в момент схватки может оказаться фатальной. Велика потеря плодов в периоде изгнания, так как нередко возникают затруднения при выведении плечиков крупного плода [Зубков В.Н., 1984; Грязнова И.М., Второва В.Г., 1985].

Методы диагностики нарушений состояния фетоплацентарного комплекса

Внутриутробный плод у больной сахарным диабетом беременной требует интенсивного наблюдения с целью прогнозирования и выявления нарушений развития. Это особенно важно в тех случаях, когда имеются сосудистые осложнения диабета, его декомпенсация или развивается поздний токсикоз беременных и многоводие.

Если беременность наступила на фоне декомпенсации сахарного диабета или ее симптомы (гипергликемия, гипогликемические состояния, кетоацидоз) отмечены в первые недели беременности, следует исключить наличие у плода врожденных пороков

развития. Для этого необходимо проведение ультразвукового исследования в I и II триместрах беременности. УЗИ должно быть обязательным при отягощенном семейном анамнезе, указании на рождение детей с пороками развития, а также при высокой концентрации α-фетопротеина (АФП) в крови матери. Оптимальным сроком диагностики врожденных пороков развития ЦНС плода являются 18-24 нед беременности.

При сроке 24-28 нед наиболее достоверно выявляются пороки мочеполовой и костно-суставной систем, а на 26-28-й нед — сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения. По данным А.Н.Стрижакова и соавт. (1990), эффективность пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков ЦНС составляет 93,8%, мочеполовой системы — 100%, органов пищеварения — 80%, сердечно-сосудистой системы — 47%, а костно-суставной — 28%. Своевременная пренатальная диагностика грубых врожденных пороков, несовместимых с внеутробным существованием, необходима для решения вопроса об искусственном прерывании беременности. На основании данных УЗИ во многих случаях можно осуществлять коррекцию акушерской тактики ведения беременности и родов.

Диагностику аномалий развития можно проводить с помощью биопсии хориона, амниоцентеза и кордоцентеза, но эти методы могут быть использованы только в специализированных перинатальных центрах.

Для оценки неблагоприятного влияния сахарного диабета матери на плод важно выявить развивается ли диабетическая фетопатия, одним из проявлений которой является формирование макросомии и диспропорции тела. С этой целью с 28-29-й нед беременности необходимо проводить в динамике (с интервалом 2 нед) фетометрию плода. На формирование у плода диабетической фетопатии указывает раннее появление диспропорции между антропометрическими параметрами: так, в норме отношение величины бипариетального размера головки плода к окружности его живота на 28 неделе внутриутробного развития превышает 1,0. Более низкое значение этого показателя (0,92-0,97) указывает на наличие диспропорции. Однако диагностическое значение имеет динамика этого коэффициента: чем быстрее идет его снижение, тем больше выражена диспропорция плода. На 37 неделе беременности в норме коэффициент составляет более 0,9, а у плодов с ДФ — менее 0,9.

Для диагностики асимметричной формы развития плода можно определять такой показатель, как отношение длины бедренной кости к окружности живота, выраженной в процентах. В отличие от отношения окружности головки к окружности живота данный параметр имеет то преимущество, что он при нормальном развитии плода практически не изменяется со сроком беременности после 22-24 нед, составляя в среднем 21,8 ±2,3 [Стрижаков А.Н. и др., 1990]. Прогрессивное увеличение окружности живота, которое при развитии диабетической фетопатии выявляется уже с 30-й нед, будет приводить к резкому снижению этого показателя.

Что же касается использования УЗИ для оценки предполагаемой массы плода, то для получения оптимальных результатов необходимо использовать разработанную М.Я.Камиловой формулу с учетом поправочных коэффициентов к взятой за основу формуле Е.В.Гинтаутене:

$$Y = 275X^2 - 3772X + 15185$$

где X — бипариентальный размер головки (БПР) плода, Y — предполагаемая масса тела плода.

Средняя относительная ошибка метода составляет 11%. Оценка в динамике позволяет определить темпы развития диабетической фетопатии, что имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

При отсутствии возможности проведения ультразвукового обследования беременной для выявления диабетической фетопатии можно воспользоваться критериями, предложенными Г.А.Савицким (1965):

— после 35-й недели беременности при сахарном диабете матери можно пользоваться коэффициентом, выражающим отношение величины массы тела внутриутробного плода (в кг) к сроку беременности в неделях, для выявления гиперинсулинизма у плода; чем больше коэффициент превышает единицу, тем более выражен гиперинсулинизм плода;

— второй клинический признак, дающий возможность заподозрить развитие выраженного гиперинсулинизма у плода — резкое усиление его сердечной деятельности и двигательной активности при уровнях гликемии у матери в пределах 4,4-5,5 ммоль/л (по Сомоджи-Нельсону);

— признаком гиперинсулинизма у плода является резкое (на 100-200%) падение инсулинопотребности у беременной в конце беременности.

Показателем наличия и степени выраженности диабетической фетопатии является также повышение уровня α-фетопротеина в крови матери в III триместре беременности (табл.3), что отрицательно коррелирует с изменением коэффициента: бипариетельный размер головки плода/окружность живота плода.

Таблица 3

Содержание АФП (нг/мл) в сыворотке крови здоровых беременных и больных ИЗСД (М±m) (по М.Я.Камиловой, 1985)

Группа обследованных женщин	Срок обследования, нед	
	32-36	37-40
Здоровые беременные	161.9±3.4	122.5±9.9
Беременные с ИЗСД	208.0±15.7	196.5±15.0

Поскольку установлено, что для диабетической фетопатии характерна не только макросомия и диспропорция частей тела, но и задержка развития всех функциональных систем, в том числе и ЦНС, особую значимость приобретает использование методов, позволяющих оценить их функцию у плода. Установлено, что при недостаточной компенсации сахарного диабета матери имеется незрелость канальцевого аппарата их почек, что ведет к развитию полиурии у плодов [Павлова Н.Г., 1990]. Автором предложено для диагностики диабетической фетопатии использовать данные о реакции почек плода в ответ на изменение гликемии в крови матери, связанное с приемом пищи. Для этого оценивается диурез плода через 1 ч после еды в процентах к исходному — до обеда.

Наличие парадоксальной реакции почек плодов на острую гипергликемию, а именно — снижение часового диуреза на 37,6%, свидетельствует о функциональной незрелости органа и может являться прогностическим тестом для оценки способности плода и новорожденного к осуществлению компенсаторно-приспособительных реакций. Исследование реакции почек плода в динамике позволяет выявить начальные признаки декомпенсации у плода и решать вопросы акушерской тактики.

Не менее ценным для оценки отставания функционального созревания почек плода, коррелирующего со степенью выражен-

ности диабетической фетопатии, является определение содержания β_2-микроглобулина в околоплодных водах, полученных путем амниоцентеза. Превышение на 33-35-й нед беременности нормального уровня (1,25±0,11 мг/л) более, чем в 4 раза свидетельствует о нарушении созревания канальцевого аппарата почек плода.

Выявление у внутриутробного плода кардиомиопатии, являющейся результатом глубоких метаболических нарушений в системе мать-плацента-плод, имеет особую значимость для прогнозирования адаптационных возможностей плода, и, следовательно, выбора метода родоразрешения. С этой целью является целесообразным проведение допплерометрии, позволяющей оценить состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики у плода. Показано, что при физиологически протекающей беременности по мере роста плода повышаются насосная функция миокарда левого желудочка и его сердечный выброс за счет увеличения ударного объема. Допплерометрическое исследование в динамике, начиная с 30-й нед беременности, позволяет выявить не только формирование гипертрофии межжелудочковой перегородки и повышение индекса асимметричности до 1,6 (в норме до 1,3), но и установить признаки нарушения сократительной функции миокарда и "скрытой" сердечной недостаточности у плода [Стрижаков А.Н. и др., 1990; Бадалян С.С., 1990]. Последнее проводят на основании комплексной оценки, включающей:

— скорость укорочения волокон миокарда плода;

— величину сердечного выброса левого желудочка сердца;

— время изгнания левого желудочка сердца;

— индекс резистентности кровотока в артерии пуповины;

— систоло-диастолическое отношение кровотока в артерии пуповины.

Нарушение морфофункционального развития мозга плода является наиболее тяжелым проявлением диабетической фетопатии. Антенатальная диагностика степени задержки созревания координирующей и интегрирующей функции ЦНС плода возможна при исследовании сформированности у плода цикла "покой - активность" в динамике (на 33-34 и повторно на 35-36 нед беременности). С этой целью проводится непрерывная в течение 1,5-2 ч одновременная регистрация двигательной активности плода, его дыхательных движений и сердечного ритма. Установлено, что при нормально протекающей беременности уже на 32 нед можно выявить связь сердечного ритма плода с его двигательной активно-

стью, но наиболее отчетливо она выражена на 35-36 нед беременности. Стабильный сердечный ритм плода наблюдается при отсутствии у него дыхательных движений и двигательной активности (спокойное состояние), тогда как появление локальных и генерализованных двигательных реакций сочетается с повышением в 2 раза вариабельности кардиоинтервалов и возрастанием моторно-кардиального рефлекса до 28-30 ударов в минуту.

Следует отметить, что четкая дифференциация характера сердечного ритма в зависимости от фазы цикла "покой - активность" имеется только у новорожденных детей, внутриутробное развитие которых протекало без осложнений. Как показали результаты наших исследований, в зависимости от момента воздействия неблагоприятных факторов на плод, их характера и длительности, обусловленных материнской патологией, наблюдается или задержка созревания центральных регуляторных механизмов сердечного ритма, или их повреждение. Это проявляется прежде всего отсутствием у плода в сроки 33-34 недели циклической организации поведенческих реакций и связанных с ней изменений сердечного ритма, что свидетельствует об отставании развития его ЦНС.

Исследования, проведенные в НИИАГ им.Д.О.Отта РАМН, показали, что при наличии диабетической фетопатии у плодов на 33-34 неделе беременности эпизоды спокойного сна кратковременные, в основном регистрируется активное состояние, продолжительность которого достигает 40-50 мин. В это время наблюдаются продолжительные и частые децелерации сердечного ритма, характерные для более ранних сроков нормального развития плода, в основном одиночные [Нацвишвили В.В., Белич А.И., 1990].

При сроке 36 нед беременности период спокойного состояния составляет 10-15 мин, а активного — 50-60 мин. Моторно-кардиальные рефлексы в активном сне еще недостаточно выражены: не превышают 15-20 ударов в минуту (в норме 29-30). Подобная картина указывает на отставание формирования функций ЦНС, по крайней мере, на 3-4 нед.

Выявление диабетической фетопатии является важным показателем неблагоприятного влияния материнского диабета. Но поскольку беременность прогрессирует, врачу важно следить за темпом развития плода и своевременно выявить признаки нарушения его состояния. В этом отношении простым и ценным методом является кардиотокография (КТГ).

В положении женщины на боку производится запись сердечного ритма плода, его двигательной активности и маточных сокраще-

ний. Маточная активность регистрируется токодинамометром и параллельно контролируется рукой исследователя, что позволяет оценить частоту и продолжительность сокращений. Для диагностики нарушений жизнедеятельности плода применяется исследование частоты, ритма, вариабельности сердцебиения в условиях функциональных проб, к которым относят нестрессовый (НСТ), степ-тест и контрактильный стрессовый (КСТ) тесты.

При анализе КТГ за норму принимаются:

— средняя частота сердечных сокращений 120-160 в минуту;

— 7-15 осцилляций сердечного ритма;

— не менее 6 шевелений плода за 30 мин;

— величина миокардиального рефлекса (реакция сердечной деятельности плода на шевеление) — 15-35 ударов.

Здесь еще раз уместно подчеркнуть, что анализ структуры сердечного ритма и его реактивности у плодов в последнем триместре беременности должен проводиться с учетом их функционального состояния. Анализировать КТГ следует в период активного состояния плода. Если последнее кратковременно, то продолжительность записи должна быть до 60-90 мин.

Появление акцелераций сердцебиения плода в ответ на шевеление — положительный "миокардиальный рефлекс" или реактивный НСТ тест — характеризуют нормальное его состояние. Акцелерации без предшествовавшего шевеления плода не принимаются во внимание. НСТ-тест считается ненормальным (независимо реактивный он или нереактивный) при наличии брадикардии плода, продолжающейся в течение минуты при снижении частоты сердцебиений на 40 ударов в минуту по сравнению с базальной ЧСС 90 ударов в минуту.

В тех случаях, когда учащение сердцебиения плода выражено слабо или отсутствует (нереактивный НСТ) производится функциональная проба степ-тест. Она была предложена в 1961 г. E.H.Hon и R.Wohlgemuth. Проба заключается в использовании физической нагрузки у беременных женщин (подъем и спуск с площадки высотой в 2 ступени в течение трех мин), которая вызывает уменьшение объемного кровотока в матке.

При осложненном течении беременности, когда уже имеется снижение маточно-плацентарного кровотока, физические упражнения,вызывая еще большее его уменьшение, тем самым способствуют ухудшению состояния плода. В таком искусственно созданном кратковременном ухудшении кровообращения в плаценте, у

плодов развивается брадикардия, затем тахикардия. Подобного рода реакция свидетельствует о наличии компенсаторно-приспособительных возможностей фетоплацентраного кровообращения.

Для оценки реактивности сердечного ритма предложен акустичесий тест, который является информативным после 30 нед беременности [Айламазян Э.К., 1980]. Реакция зависит от функционального состояния плода и исходной частоты сердечных сокращений (при частоте 160 ударов в минуту ответ ЧСС может отсутствовать у 50% здоровых плодов). Этот тест еще не апробирован на плодах, матери которых больны сахарным диабетом. Однако, у них можно ожидать появление реакции позже 30 нед, а исследование в динамике позволит зарегистрировать момент ее исчезновения в связи с нарушением функций ЦНС, обусловленным гипоксией или гипогликемией плода.

Ряд исследователей рекомендуют сразу проводить КСТ-тест при констатации нереактивного теста. Если у беременной наблюдается менее трех спонтанных сокращений за 10 мин, при которых обнаруживаются децелерации, используется стимуляция сокращений матки щипками, либо путем раздражения сосков молочных желез.

Тест считается отрицательным, если поздние децелерации сердечного ритма отсутствуют, при этом должно быть как минимум 3 сокращения, продолжающиеся более 40 сек в течение 10-минутного периода. Тест оценивается как положительный при наличии повторных децелераций.

В настоящее время установлено, что значительное снижение двигательной активности плода является угрожающим признаком. Большую информативность несут ощущения шевеления плода самой беременной, совпадение ее субъективных ощущений с данными объективного исследования наблюдается в 82-87% случаев.

Клинический опыт показал, что частота ложноположительных результатов при применении каждого отдельного теста довольно велика. Но она резко снижается при анализе сочетаний различных характеристик состояния плода — так называемого биофизического профиля плода. В 1980 г. F.Manning и соавт. предложили для оценки состояния плода определять 5 переменных величин (табл. 4). На основании анализа исходов 1184 беременностей у пациентов высокого риска, сопоставленных с результатами оценки 2238 случаев биофизического профиля их плодов, авторы составили шкалу применения этого теста.

Таблица 4

Оценка "биофизического профиля" плода (по F. Manning, 1980)

Параметры	Баллы	
	2	0
Количество околоплодных вод	Околоплодные воды визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод превышает 1 см в двух взаимно перпендикулярных сечениях	Околоплодные воды не визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод не превышает 1 см в двух взаимно перпендикулярных сечениях
Двигательная активность плода	Наличие не менее трех отдельных движений туловища плода на протяжении 30 мин наблюдения	Наличие двух или менее отдельных движений туловища плода на протяжении 30 мин наблюдения
Дыхательные движения плода	Регистрация за 30 мин не менее одного эпизода дыхательных движений продолжительностью 30 сек и более	Отсутствие дыхательных движений плода или регистрация эпизода дыхательных движений продолжительностью менее 30 сек на протяжении 30 мин
Мышечный тонус плода	Конечности плода находятся в состоянии флексии туловище несколько согнуто, головка прижата к груди. После совершения движения плод возвращается в исходное положение	Конечности и туловище плода частично или полностью разогнуты, кисть раскрыта. После совершения движения плод не возвращается к состоянию флексии
Нестрессовый тест	Наличие двух или более акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 сек в течение 30 мин исследования	Наличие менее двух акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 сек в течение 30 мин исследования

Оценка биофизического профиля плода определяет тактику врача:

Баллы	Рекомендуемые мероприятия
8-10	Повторить через неделю. При ИЗСД повторять 2 раза в неделю. Нет показаний для активного вмешательства.
4-6	Рекомендуются роды, если легкие плода достаточно зрелые и шейка матки готова. В противном случае повторить тест в течение 24 час. Если подобная оценка плода сохранится, то рекомендуются роды при условии зрелости легких плода. В противном случае лечение кортикостероидами и роды через 48 час.
0-2	Подготовить к немедленным родам. В слечае явной незрелости легких дать кортикостероиды и родоразрешить через 48 час

Применение шкалы способствует раннему выявлению нарушений жизнедеятельности плода и позволяет снизить уровень общей перинатальной смертности. В настоящее время проводится дальнейшая разработка данного метода.

В последние годы в связи с разработкой и внедрением ультразвуковой диагностической аппаратуры появилась возможность неинвазивного измерения скоростей кровотока в сосудах плода, пуповины, маточной артерии и на основании полученных данных выявления ранних признаков нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод. Первое исследование рекомендуется проводить уже на 16-20-й нед беременности, так как в этот период возможно выявление нарушений в системе кровообращения плода еще до того, как возникли изменения фетометрических показателей. Разработан плацентарный коэффициент, позволяющий выявить отклонения от нормативных параметров кровообращения. Материалы подробно изложены в монографии А.Н.Стрижакова с соавт. (1990). Допплерография позволяет выявить критическое состояние плода еще до того, как оно будет установлено на основании КТГ плода. В таких случаях резко изменяется систоло/диастолическое соотношение за счет снижения диастолического компонента кровотока, что первоначально определяется в артерии пуповины, а затем в аорте плода. Если допплерометрия помогает установить качественные изменения кровообращения плода, то с помощью кордоцентеза, анализируя полученные пробы крови, можно получить количественные данные pH крови, гликемии, PCO_2 и PO_2. Однако, этот метод кроме аппаратуры требует высокой техники и квалификации врача, поэтому пока он используется в крупных акушерских стационарах.

Использование наиболее информативных биофизических методов контроля за состоянием плода не исключает параллельную оценку биохимических маркеров фетоплацентарной системы. Как показали проведенные нами исследования, тщательный анализ полученных в динамике результатов с оценкой факторов, которые могут их изменить, позволяет приблизиться к истинной оценке функционального состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК) и использовать оптимальные методы его коррекции и выбора времени родоразрешения.

При оценке данных, полученных при изучении состояния ФПК, мнения авторов расходятся. Так, Е.Педерсен (1979) считает учет уровня экскреции эстриола с мочой при СД неинформатив-

ным. Вместе с тем, если этот показатель определять ежедневно, то он приобретает большую диагностическую ценность. Падение его уровня на 35-50% указывает на нарушение жизнедеятельности плода. Имеют значение и низкие показатели экскреции Э3. Однако они зависят от многих факторов — функции печени, почек и т.д. [Кошелева Н.Г. и др., 1980].

Информативным является подсчет коэффициента эстриол/креатинин в суточной моче (при внутриутробной гибели плода нет его увеличения).

Определение в крови количества несвязанного эстриола, содержание которого зависит от функции почек, не может использоваться для оценки состояния плода при диабетической нефропатии.

Высокую диагностическую ценность представляет сочетанное определение эстриола в моче и в плазме [Маровски С. и др., 1980]. Значительное снижение обоих показателей наблюдалось при диабетической ретинопатии и нефропатии, особенно при гибели плода: в моче — 3,0 мг/сут и в плазме крови — 4 нг/мл. Интересно сопоставление уровня эстриола в моче с массой тела детей при рождении и сроком беременности в момент родоразрешения. Отношение массы тела плода к уровню экскреции эстриола в моче на всех сроках беременности оказалось достоверно повышенным у беременных с СД по сравнению со здоровыми беременными. По мнению авторов, это указывало на недостаточность функции коры надпочечников у плодов.

При нарушениях жизнедеятельности плода, приводящих к перинатальной гибели при разных осложнениях беременности, оказывается пониженным содержание в плазме плацентарного лактогена [Степанова Н.А., Кошелева Н.Г., 1974].

При внутриутробной смерти плода уровень плацентарного лактогена в крови резко падает, опережая снижение эстрогенов [Милку Шт.-М., Дэнилэ-Мустер, 1973]. С низким уровнем ПЛ сочетается отсутствие изменений потребности в инсулине на протяжении всей беременности у больных ИЗСД с наступившей антенатальной смертью плода [Купцов Г.Д., 1989].

В.Н.Зубков (1984) считает оптимальным при СД оценку в динамике уровней в сыворотке крови эстриола и ПЛ, начиная с 26-27 нед беременности. Снижение на 30% содержания Э3 и на 50% ПЛ после 30 нед по сравнению с их значениями в 26-27 нед (при

трехкратном определении с интервалом в 2-3 дня) указывает на выраженную патологию плода и предполагает родоразрешение.

Имеются сообщения об использовании гормональной кольпоцитологии, показывающей насыщенность организма эстрогенами, для оценки функции фетоплацентарного комплекса у беременных с сахарным диабетом [Иванчикова И.Д., 1978]. У беременных с сахарным диабетом повышается частота патологических кольпоцитограмм.

Оптимальным является комплексное определение гормональной функции плаценты. При невозможности этого мы отдаем предпочтение определению в сыворотке крови окситоциназы. Ответ может быть получен в тот же день. Возможны повторные анализы. При этом надо учитывать следующие положения:

— определение уровня активности ОЦ сыворотки крови дает возможность своевременно выявить плацентарную недостаточность и провести ее коррекцию, а также выбрать время для досрочного прерывания беременности;

— прогностически неблагоприятным является отсутствие роста активности ОЦ по мере прогрессирования срока беременности, повышение ее по сравнению с уровнем здоровых женщин;

— особенно плохим прогностическим признаком является резкое понижение активности ОЦ сыворотки крови.

И.П.Ларичева и С.А.Витушко (1986, 1990) предлагают новый универсальный способ оценки состояния плода с учетом процессов гормональной адаптации фетоплацентарного комплекса (ФПК) в течение беременности. ФПК оценивался по концентрации в крови ПЛ, П, $Э_3$ и кортизола. По уровню этих гормонов авторы выделили 4 типа адаптационных реакций ФПК: нормальный, напряжения, неустойчивости и истощения.

Этот метод был применен авторами в III триместре у 145 беременных с СД. Из них у 55,9% был ИЗСД, у 19,3% — ИНСД и у 24,8% — СД беременных. У 35,2% были диабетические микроангиопатии и у 39,3% — декомпесация СД. Оказалось, что у 52,5% женщин была выявлена реакция напряжения, у 35,5% больных реакция адаптации характеризовалась истощением (у беременных с тяжелыми формами ИЗСД). Эта реакция отличалась от данных, полученных при другой экстрагенитальной патологии: ревматические пороки сердца, заболевания почек, гипертоническая болезнь. Она характеризовалась стойким дисбалансом плацентарных и плодовых гормонов. Реакция неустойчивости была в

15,3% наблюдений и лишь у 1,7% беременных с СД был выявлен нормальный тип гормональной функции ФПК.

Приведенные данные еще раз подчеркивают сложность этой проблемы и необходимость комплексного обследования фетоплацентарного комплекса у беременных с СД с учетом всех факторов, оказывающих влияние на его функции (осложнения и компенсация СД, осложнения беременности, масса внутриутробного плода, срок беременности и т.д.). *Только обследование беременных в динамике с ранних сроков беременности даст возможность правильно оценить состояние внутриутробного плода и оптимально выбрать время и метод родоразрешения.*

ГЛАВА 4. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Одним из главных условий ведения беременных является компенсация сахарного диабета. Еще в конце 60-х и начале 70-х годов В.Г.Барановым и С.В.Уголевой была показана высокая эффективность компенсации СД, если она начиналась с ранних сроков беременности (табл.5). Как видно из табл.5, если удалось достичь компенсации в I триместре беременности, то частота осложнений беременности и перинатальная смерность были наименьшими. Если же компенсация наступала в III триместре, то частота нефропатий увеличивалась в 4 раза, макросомии — в 2 раза, а перинатальная смертность — в 5 раз. Самые плохие результаты были получены у тех беременных, которые поступали под наблюдение в последний месяц беременности. *Следовательно, компенсация СД является методом профилактики осложнений беременности. Инсулинотерапия при беременности обязательна даже при самых легких формах СД.*

Лечение и профилактика позднего токсикоза беременных

Наряду с компенсацией СД, необходимо проводить профилактику и лечение осложнений беременности. Самым тяжелым осложнением для больной, чреватым неблагоприятным исходом для внутриутробного плода, является поздний токсикоз беременных.

Успех лечения беременных с ПТБ определяется своевременным проведением патогенетически обоснованных лечебых мероприятий. Оно должно быть комплексным и направлено на ликвидацию нарушений метаболизма, гемодинамики, волемических показателей, нормализацию сосудистого тонуса, восстановление мик-

роциркуляции в жизненно важных органах, включая маточно-плацентарное кровообращение и т.д.

Таблица 5

*Влияние компенсации сахарного диабета на частоту осложнений и исход беременности**

Срок беременности, когда начато наблюдение	Поздний токсикоз		Многоводие, %	Масса тела новорожденных 4500 г и более, %	Перинатальная смертность, %
	Всего, %	В том числе нефропатия, %			
До 12 нед	42.8	14.2	29	—	3.12
До 28 нед	47.1	41.2	—	21.2	3.39
После 28 нед	55.6	55.5	33.3	43.8	17.6
37-40 нед	66.6	50.0	—	—	33.3

Лечение ПТБ у больных СД имеет свои особенности. У соматически здоровых беременных нарушения гемостаза и микроциркуляции происходят лишь при тяжелых формах гестоза. У беременных с ИЗСД уже до наступления беременности имеются изменения сосудов, микроциркуляции, реологических свойств крови и других жизненно важных процессов. *Поэтому даже наличие у них только отеков должно рассматриваться как проявление тяжелой формы ПТБ.* Кроме того, не исключено наличие у беременных недиагносцированной диабетической нефропатии, что также является отягчающим фактором.

При развитии ПТБ у больных, страдающих СД, наряду с инсулино- и диетотерапией, должны соблюдаться общие принципы лечения этого осложнения беременности. При первых признаках ПТБ необходимы госпитализация и соблюдение постельного режима. Следует строго выполнять основные положения усовершенствованного профилактического метода лечения эклампсии В.В.Строганова, главным из которых является создание лечебно-охранительного режима. Лечение должно быть комплексным,

* Из работ В.Г.Баранова, С.М. Беккера, С.В.Уголевой (1975); С.М. Беккера, С.В.Угловой (1971).

дифференцированным с индивидуальным подходом в зависимости от особенностей течения СД, ПТБ и состояния внутриутробного плода. Применяются средства, обладающие различными свойствами с учетом механизма их действия: седативные и нейролептические, гипотензивные, диуретические, антиоксиданты, антиагреганты и др.

При создании лечебно-охранительного режима у беременных с СД, находящихся на лечении инсулином и страдающих ПТБ, необходимо осторожно пользоваться рекомендуемыми при лечении ПТБ нейролептическими средствами (дроперидол, аминазин, седуксен, реланиум, диазепам) и др. При наклонности к гипогликемии к введению этих препаратов желательно не прибегать. Не следует широко применять ганглиоблокаторы из-за их свойств вызывать ортостатический коллапс.

Для создания лечебно-орхранительного режима при ПТБ и СД можно использовать антигистаминные препараты, обладающие выраженной седативной активностью: димедрол (по 0,03 г в таблетках 1-3 раза в день или 1% раствор — 1,0 или 2,0 г внутримышечно), пипольфен (дипразин) — по 0,025 г или супрастин по 0,025 г в таблетках 1-3 раза в день после еды, тавегил 1 таблетка — 2-3 раза в день, а также малый транквилизатор триоксазин по 0,3 г 2-3 раза в день.

Учитывая невозможность широкого использования для лечения ПТБ при СД нейролептических средств, одно из центральных мест в терапии этого осложнения занимает магния сульфат. Препарат обладает широким спектром действия, главными эффектами являются: седативный, гипотензивный, улучшение кровообращения мозга и почек, противосудорожное и сосудорасширяющее действие. Магния сульфат может влиять на функциональное состояние тромбоцитов, уменьшая скорость и интенсивность их агрегации, действуя как антагонист кальция и стимулируя выработку простациклина сосудистой стенкой [Зазерская Е.Е., 1991]. Высокая эффективность этого препарата подтверждается анализом данных электроэнцефалографии, проведенной у больных токсикозом, подвергшихся лечению различными препаратами (аминазин, гипотиазид, дибазол, депрессин, резерпин) [Новиков Ю.И., Палинка Г.К., 1979]. Оказалось, что после применения магния сульфата наступает наиболее полная нормализация корковых процессов.

Таким образом, обладая противосудорожным, спазмолитическим, снотворным, успокаивающим, дезагрегантным, желчегон-

ным, диуретическим действием, магния сульфат остается одним из лучших средств лечения позднего токсикоза беременных при СД.

Магния сульфат назначают в индивидульно подобранных дозах; при пиелонефрите и почечной недостаточности препарат противопоказан. Лучше начинать с внутримышечной инъекции 10 мл 25% раствора. Каждая последующая инъекция делается через 4 ч. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 20 мл. В день делают 2-4 инъекции.

Общее количество сухого вещества магния сульфата не должно превышать 100 г. Целесообразно магния сульфат вводить после предварительной инъекции пипольфена или димедрола. Продолжительность лечения зависит от его эффекта. Препарат хорошо сочетается с гипотензивными и спазмолитическими средствами (папаверином, но-шпой, дибазолом, фенобарбиталом, новокаином). В настоящее время магния сульфат широко применяется при ПТБ внутривенно. Однако, учитывая большую трудность дифференциальной диагностики нефропатии, связанной с развитием позднего токсикоза и диабетической нефропатии, при которой введение магния сульфата противопоказано, к внутривенному введению препарата следует прибегать осторожно. При легких формах ПТБ мы с выраженным эффектом применяем ионофорез с 2% и 5% магния сульфатом по Щербаку на область шеи или аэрозоль с 5% раствором этого препарата. Курс лечения 5-7 сеансов.

До сих пор остается дискутабельным вопрос применения диуретиков для лечения ПТБ, в том числе при СД беременной. С помощью диуретиков иногда удается быстро снять отеки. Однако длительное их применение может приводить к нарушению водно-электролитного баланса не только у беременной, но и у внутриутробного плода [Бадалян С.С., 1986, 1990; Павлова Н.Г., 1991].

М.М.Шехтман (1991) считает возможным применение диуретиков при отеках, как моносимптомном токсикозе. Диуретики нормализуют гемодинамику, обладают гипотензивным эффектом. Фуросемид оказывает выраженный эффект на системную гемодинамику: уменьшает минутный объем сердца, ОЦК и объем межклеточной жидкости. Важна способность фуросемида ингибировать факторы свертывания крови и улучшать показатели гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов. Тиазиды оказывают непосредственное спазмолитическое действие на стенки сосудов. Под их влиянием происходит изменение обменных процессов в клеточных

мембранах артерий и снижается периферическое сопротивление сосудов [Машковский М.Д., 1986].

При наличии отеков у больных сахарным диабетом беременных диуретики назначают в условиях постельного режима и малосолевой диабетической диеты. Лечение должно быть осторожным и осуществляться под контролем массы тела беременной, диуреза, электролитов и белков крови. Эффект от лечения должен быть "мягким", чтобы суточный диурез не превышал 2 л. Массивный диурез может сопровождаться обезвоживанием, нарушением электролитного баланса и неблагопиятным влиянием на плод. Противоотечную терапию следует начинать с минимальной дозы одного из диуретиков. Принимается натощак фуросемид (лазикс) по 1/2-1 таблетке (0,02-0,04 г) гипотиазид (дихлотиазид) по 1/2-1 таблетке (0,01-0,025 г), клопамид 0,02 г 1 таблетка. Назначение этих диуретиков сочетается с приемом калия хлорида (в виде 2 столовых ложек 10% раствора 3 раза в день или в порошках по 1 г 3 раза в день; при сопутствующей язвенной болезни или гастрите пероральный прием калия противопоказан). Целесообразно сочетать фуросемид со спиролактоном в дозе до 0,075-0,1 г. При назначении триамтерена по 0,05 г после еды 2-3 раза в день добавления калия не требуется.

Фуросемид, дихлотиазид и другие тиазидовые диуретики могут применяться лишь кратковременно, в небольших дозах, так как при длительном их употреблении может ухудшаться течение диабета. При небольших отеках диуретики можно применять 1-2 раза в неделю. Возможно применение лишь одного калия хлорида как диуретика.

В ряде случаев диуретическое действие оказывает эуфиллин, котрый увеличивает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Эуфиллин обладает спазмолитическим и сосудорасширяющим действием и применяется как гипотензивное средство. Применяют эуфиллин в таблетках по 0,1-0,15 г 2-3 раза в день после еды; вводят внутримышечно — 1 мл - 24% раствора или внутривенно (5-10 мл 2,4% раствора в 10-20 мл физиологического раствора вводят медленно в течение 4-5 мин). Можно использовать эуфиллин в свечах (0,2-0,4 г) или в микроклизмах (0,3-0,5 г препарата в 20-25 мл теплой воды). С этой же целью применяют диуретин — 0,5 г, теофиллин — 0,4 г.

Целесообразно применять растительные диуретики: лист брусники, почечный чай, клюквенный и брусничный морс и т.д.

При наличии гипертензивного синдрома у беременных с сахарным диабетом необходимо использовать гипотензивные и спазмолитические средства: папаверин (0,04 г 3 раза в день) и но-шпа (0,04 г 3 раза в день) хорошо сочетаются с дибазолом (0,02 г) и фенобарбиталом (0,025 г). Можно применять официнальные таблетки "папазол", содержащие дибазол и папаверина гидрохлорид по 0,03 г, или "дивенал" (дибазол и папаверин по 0,02 г и фенобарбитал 0,025 г). Желательно назначать апрессин (0,02 г 2-3 раза в день после еды). При наличии отеков апрессин хорошо сочетается с диуретиками. Применяют также клофелин в дозах 0,075 мг 3-4 раза в день.

При рано появившемся позднем токсикозе целесообразен прием препаратов раувольфии — раунатина по 2 мг 2-4 раза в день, резерпина по 0,1-0,25 мг 2-3 раза в день, хорошо совместимых с но-шпой и папаверином. Следует помнить, что при наличии диабетической нефропатии, больные часто рефрактерны к препаратам раувольфии, а язвенная болезнь желудка является противопоказанием к их использованию.

При стойких формах моносимптомного позднего токсикоза или при нефропатии медикаментозные средства предпочтительнее вводить парентерально: папаверин 2% — 2,0 мл, но-шпа 2% — 2 мл, дибазол 0,5% — 6,0-8,0 мл внутримышечно; 1 мл 0,01% раствора клофелина вводят под кожу или внутримышечно до 4 раз в сутки, а в вену 1 мл в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида (*очень медленно в течение 10 мин, не вставать из-за опасности ортостатического коллапса!*).

При тяжелой форме позднего токсикоза или отсутствии эффекта при лечении более легких форм в течение 3-4 дней необходимо прибегнуть к инфузионной терапии (ИТ), направленной на коррекцию микроциркуляции, улучшение реологических свойств крови, гемодинамических и метаболических нарушений, маточно-плацентарного кровообращения.

Для ИТ при лечении ПТБ применяются различные растворы: реополиглюкин, гемодез, альбумин, протеин, лактасол, мафусол и др. В нашей клинике с наибольшим эффектом используют низкомолекулярные декстраны: реополиглюкин или реоглюман.

Реополиглюкин оказывает выраженный волемический эффект: 1 г низкомолекулярного декстрана связывает и удерживает 22-25 г воды. Объем циркулирующей крови увеличивается за счет активного осмотического действия декстрана. Это снижает вяз-

кость крови, расширяет микрососуды (что особенно важно!), увеличивает число функционирующих капилляров. Этому способствует также уменьшение в крови содержания фибриногена, холестерина и др. липидов [Малая Л.Г., 1982; Дживеледова Г.Д. и др., 1984; Галенок В.А., Диккер В.Е., 1985]. Реополиглюкин оказывает комплексное действие на реологические свойства крови, микроциркуляцию и на гемостаз.

Реополиглюкин вводят в виде внутривенных капельных инфузий 10% по 200-400 мл со скоростью 40-60 капель в 1 мин. Инфузии проводятся вначале ежедневно, затем через день, в зависимости от состояния больной. Курс лечения состоит из 7-10 вливаний. При необходимости инфузии реополиглюкина можно повторить. Чрезвычайно важным являются результаты, полученные О.П.Антоновой (1989). Автор показала, что введение диуретиков (лазикса) нивелирует положительные эффекты инфузии реополиглюкина, уменьшая его влияние на реологические характеристики крови.

Следовательно, *широко распространенное включение диуретиков в инфузионную терапию нецелесообразно, тем более у беременных с СД.*

При отсутствии реополиглюкина можно применять низкомолекулярный декстран гемодез. Он вызывает нормализацию микроциркуляции за счет снижения агрегации эритроцитов и вязкости крови, в том числе в капиллярах мозгового и коркового слоя почек, а это ведет к повышению почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

Учитывая, что при СД у беременных часто возникают отеки, целесообразно применять альбумин — мелкодисперсный белок плазмы, ответственный за поддержание коллоидно-онкотического давления. При введении альбумина (10% — 100 мл) происходит активный переход интерстициальной жидкости в сосуды. Альбумин обладает выраженным дезагрегационным действием. Он применяется для проведения гемодилюции и дезагрегации [Савельева Г.М., 1986].

При проведении ИТ необходимо соблюдать ряд правил. Прежде всего надо выяснить аллергологический статус беременной. При наличии аллергии (к медикаментам, пищевым продуктам и пр.) перед проведением ИТ целесообразно ввести антигистаминные препараты.

Кроме того, при повышенном артериальном давлении ИТ следует начинать с введения гипотензивного средства: папаверин,

но-шпа, дибазол и др. Мы чаще применяем эуфиллин, пытаясь снять спазм периферических сосудов. Данное положение нашло подтверждение и в исследованиях Е.Е.Зазерской (1991), показавшей, что у беременных, получивших гипотензивные средства перед ИТ, интенсивность и скорость агрегации тромбоцитов уменьшились по сравнению с лицами, не получившими их. Исходя из этого, автор считает, что гипотензивная терапия должна предшествовать ИТ. Обязательно применение дезагрегантов.

При лечении ПТБ беременных с СД, особенно при наличии сосудистых поражений, показано введение ангиопротекторов и ангиоактивных препаратов. С этой целью широко используются трентал — пентоксифиллин и компламин — теоникол [Спесивцева В.Г. и др., 1980; Ефимов А.С., 1989]. С этой же целью применяется дицинон — этамзилат, продектин — пармидин, доксиум — добезилат кальций. Трентал, компламин и дицинон применяют парентерально и внутрь, остальные препараты используют на прием в таблетках. Лечение обычно длительное от 2-3 нед до нескольких месяцев. Терапия начинается со II триместра беременности.

Наибольшее применение в акушерстве нашел трентал. Препарат обладает выраженным сосудорасширяющим действием, тормозит агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови, улучшает снабжение тканей кислородом. Методика его применения разработана Г.М.Савельевой и др. (1983, 1991). Трентал целесообразно вводить с реополиглюкином или физиологическим раствором. Для профилактики резкого снижения маточного кровотока под влиянием трентала инфузию следует начать с введения в течение 30 мин одного реополиглюкина и предварительно ввести внутримышечно 1 мл 0,05% раствора корглюкона. За 1,5-3 ч вводится 100 мг трентала (5 мл 2% раствора и 500 мл жидкости). Инфузию начинают с 8-10 капель в 1 мин и постепенно увеличивают до 20-25 капель в зависимости от переносимости препарата. За 20-30 мин до окончания дают 1 таблетку трентала (всего в день больная получает три таблетки). Капельные введения трентала продолжают 7-10 дней, таблетки применяют 4-6 нед.

Целесообразно при СД использовать компламин, который сочетает свойства веществ группы теофиллина и никотиновой кислоты. Препарат уменьшает периферичекое сопротивление сосудов и улучшает коллатеральное кровообращение и микроциркуляцию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов. Компламин обладает

гиполипидемическим и антиоксидантным действием. Назначают внутрь по 0,15 г (1 таблетка) 3 раза в день.

Дицинон применяют по 0,25 г (1 таблетка) 3 раза в день. Лечение продолжают 2-3 мес. Оба препарата можно также вводить внутривенно или внутримышечно. Доксиум и продектин принимают по 0,25 г 3-4 раза в день. Продектин, наряду с ангиопротекторными свойствами, обладает гиполипидемическим действием. Целесообразно лечение дополнить витаминами и ферментами.

При длительном применении компламина показано применение метионина.

Особое место у рожениц с СД занимает использование кокарбоксилазы и натрия гидрокарбоната. Целесообразно вводить последовательно 100-150 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната, а затем 50-100 мг кокарбоксилазы гидрохлорида [Федорова М.В., 1986]. Дозы кокарбоксилазы могут быть увеличены до 1 г в сутки [Машковский М.Д., 1986].

При нефропатии в плазме крови снижается уровень антиоксидантов: витаминов B_6, С и особенно Е [Грищенко В.И., 1977]. Поэтому включение в лечение и профилактику ПТБ при СД антиоксидантов обязательно. Антиоксиданты или антиокислители — это вещества, которые вступают в реакцию со свободными окислительными радикалами (СРО), тем самым уменьшая их концентрацию в среде и, следовательно, ликвидируя их вредное действие. Необходимым условием существования каждой клетки является поддержание нормального уровня процессов СРО. Это обеспечивается достижением равновесия между реакциями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (АОС).

Важнейшей задачей АОС является торможение процесса разрушения биомембран и тем самым поддержание жизнедеятельности клетки, органа и организма в целом. Имеется множество естественных антиокислителей: жирорастворимые витамины Е, К, А, эстрогены, фосфолипиды, витамины С, B_6, РР, серосодержащие соединения, биогенные амины и др.

Наиболее широкое распространение в практике получили витамины Е, С, группы В. Методика их применения с профилактической и лечебной целью всем известна.

Хороший эффект получен нами от применения витамина Е (альфатокоферол ацетата) в целях профилактики тяжелых форм ПТБ, улучшения состояния внутриутробного плода. Так, введение препарата с ранних сроков беременности (с момента ее диаг-

ностики) приводило к уменьшению частоты гипертензивных форм ПТБ. Частота гипертензии беременных уменьшилась почти в 4 раза, нефропатии II-III степени — в 3 раза. В 2 раза уменьшилось количество женщин, у которых поздний токсикоз начинался очень рано — в 20-24 нед [Ковалева Т.Г., 1985].

Хороший эффект получен от лечения мощным антиоксидантом эссенциале по схеме, разработанной для больных с ПТБ Э.К.Айламазяном (1983).

Эссенциале применяется в двух формах — эссенциале ампулы и эссенциале форте в капсулах. В состав эссенциале ампулы входят эссенциальные фосфолипиды природного происхождения с преимущественно ненасыщенными жирными кислотами (линоленовой, линолевой и олеиновой) и витамины (пиридоксин хлорид, цианкобаламин, пантотеновая кислота, никотинамид). В капсулы эссенциале форте, помимо перечисленных выше препаратов, входят тиамин мононтрест, рибофлавин и токоферол-ацетат. Применяют одновременно две формы препарата в течение 10 дней. Внутривенно вводят 10 мл препарата в 200-300 мл раствора глюкозы и одновременно принимают внутрь 7 капсул в сутки, затем до родоразрешения дают только по 7 капсул эссенциале в сутки. Выявлена активация АОС, нормализация процессов ПОЛ.

При СД эссенциале ампулы вводятся с физиологическим раствором. Наш опыт применения его при СД показал хорошие результаты.

Добавление липоевой кислоты, являющейся коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот (по 1 таблетке 4 раза в день) приводит к нормализации функции печени. Уже после 5 дней лечения наступало достоверное увеличение антитоксической и белоксинтетической функций печени. Увеличивалась активность сывороточной холинэстеразы. Холестерин крови, повышенный при ПТБ, снижался до нормальных цифр [Кошелева Н.Г., Хамдамова М.А., 1986]. Показано применение и других средств, нормализующих функцию печени (метионин, ЛИФ-52 и др.).

В последние годы для лечения ПТБ и профилактики тяжелых форм гестоза мы применяли антагонист кальция финоптин (верапамил) [Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., 1991]. Антагонисты кальция защищают клетки от чрезмерного поступления Ca^{++}. К ним относятся верапамил (финоптин, изоптин, фаликард), фенигидин (коринфар, нифедипин). Они устраняют вазопрессорный

эффект норадреналина, снижая тонус гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, вызывая вазодилатацию и уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, снижают агрегацию тромбоцитов.

Финоптин обладает центральным и периферическим α_2—адреноблокирующим действием, уменьшает уровень внутриклеточного Ca^{++}, способствует экскреции натрия и воды, увеличивает почечный кровоток и снижает систолическое АД [Галстян Г.М., 1989].

С этой целью в условиях клиники мы использовали финоптин ежедневно с 24-й нед беременности. Препарат назначали в дозе 40 мг 3 раза в день у беременных с сахарным диабетом.

В результате профилактики ПТБ финоптином у 33,6% беременных с СД ПТБ не развился вообще, у 29,2 была нефропатия Iстепени и только у 10,6% — нефропатия II.

В асфиксии родилось лишь 6% детей, перинатальной смертности не было, у одного ребенка были множественные пороки развития.

Таким образом, профилактика ПТБ антагонистами кальция при сахарном диабете приводит к снижению заболеваемости тяжелыми формами ПТБ, снижению перинатальной заболеваемости (асфикции новорожденных) и смертности.

Положительный эффект от проводимого профилактического лечения позволил продолжить беременность и избежать преждевременных родов в 60%, а при спонтанном родоразрешении в 80% случаев.

Вероятно, благоприятный эффект от применения финоптина связан с нормализацией тонуса гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, снижением общего периферического сопротивления сосудов и улучшением микроциркуляции, в том числе и в плаценте.

Для профилактики ПТБ и его рецидивов в настоящее время применяется ацетилсалициловая кислота, дипиридамол (курантил) [Moneta E., 1989; Benigni A. et al., 1989 и др.]. Оба препарата являются антиагрегантами. Они тормозят агрегацию тромбоцитов, по-видимому, в связи со стимуляцией биосинтеза простациклина и торможением синтеза тромбоксанов [Машковский М.Д., 1986].

Изучение длительного ежедневного назначения малых доз аспирина (0,06-0,08 г в сутки) выявило снижение уровня тромбокса-

на в сыворотке крови беременной. Геморрагических осложнений у беременных не наблюдалось [Benigni A. et al., 1989]. Сходные данные получили в США B.Spitr и соавт. (1988).

Для профилактики тяжелых форм ПТБ и его рецидивов необходимо применять диету с пониженным содержанием липидов и повышенным содержанием белков, назначением гипотензивных препаратов при первом незначительном повышении артериального давления.

При лечении легких форм ПТБ у беременных с СД мы совместно с Р.У.Ким (1981) получили хорошие результаты от иглорефлексотерапии. Иглотерапия показана при диабете беременных, ИНСД и ИЗСД без сосудистых поражений.

Для лечения легких форм ПТБ при наличии СД широко используются физиотерапевтические методы: индуктотермия околопочечной области, ионофорез или аэрозоль с сернокислым магнием, УФО, гидроионизация, кислородотерапия (с учетом противопоказаний к каждому виду терапии).

Для лечения ПТБ в последнее время применяется гипербарическая оксигенация (ГБО), которая эффективна и при СД. Наряду с клиническим улучшением, данные реогистерограмм указывали на улучшение маточного кровообращения: повышение систолического и минутного объема маточного кровотока, снижение периферического сопротивления [Чайка В.К. и др., 1990].

Имеется ряд особенностей лечения ПТБ у беременных с СД. Так, беременным противопоказаны разгрузочные дни в связи с обязательным приемом углеводов на фоне инсулинотерапии. Отсутствие их в рационе чревато возникновением кетоацидоза. Учитывая склонность к развитию ацидоза у беременных с сахарным диабетом, следует шире применять ощелачивающую терапию. С этой целью назначают минеральную воду — Боржоми, Ессентуки и др., свечи или микроклизмы с натрием бикарбонатом (2% - 30,0) 1-2 раза в сутки.

При лечении ПТБ у беременных с СД необходимо постоянно контролировать состояние внутриутробного плода. Большинство методов лечения ПТБ оказывает благоприятное влияние на плод, однако иногда требуется применение дополнительных препаратов, улучшающих его состояние (сигетин, витамины и пр.), о чем более подробно будет сказано в соответсвующих главах.

Таким образом, при развитии ПТБ у больных с СД проводится индивидуально подобранная с учетом типа СД, тяжести основного

заболевания и ПТБ, его длительности, переносимости лекарств, состояния внутриутробного плода, эффективности лечения комплексная терапия.

При отсутствии должного эффекта от лечения позднего токсикоза в условиях стационара на протяжении 1-2 недель, а при тяжелых формах нефропатии в течение 3-5 дней становится вопрос о досрочном прерывании беременности.

Лечение урогенитальной инфекции

Лечение инфекционных заболеваний у беременных должно быть комплексным с индивидуальным подходом к каждой больной. Оно включает антибактериальную и десенсибилизирующую, общеукрепляющую терапию; мероприятия, направленные на повышение иммунологической реактивности беременной, нормализацию функции печени, профилактику и лечение осложнений беременности и родов, на профилактику внутриутробного инфицирования плода, его гипоксии и гипотрофии.

Антибактериальная терапия проводится с учетом характера возбудителя и его чувствительности к препарату, фармакокинетики применяемых средств, срока беременности в момент лечения, состояния внутриутробного плода.

Для получения антибактериального эффекта у беременных применяются различные химиотерапевтические препараты: антибиотики, сульфаниламиды, производные нитрофурана и 8-оксихинолин (5-НОК-нитроксолин) и пр.

В табл. 6 приведены антибактериальные препараты, применяемые при беременности. Во избежание эмбриотоксического и тератогенного действия антибактериальную терапию желательно начинать после 12 нед беременности. При крайней необходимости лечения в I триместре можно применять препараты группы пенициллина, а также — цефалоспорины [Гуртовой Б.Л. и др., 1981; Berkowitz R.L. et ala, 1981; Accardo F.M., Cancellieri F., 1989].

Таблица 6

Антибактериальные препараты, применяемые при беременности

Микро-организмы	Бензилпенициллин	Оксацилин, метицилин	Ампицилин	Карбенцилин	Цефалоспорин	Эритромицин, олеандомицин	Гентамицин	Линкомицин	Этазол	Сульфадемизин	Уросульфан	Налидиксовая кислота, невиграмон	Нитрофураны	Нитрооксолин 5 5, НОК	Метронидазол-трихопол
Стафилококки		+	+		+	+	+	+			+		+	+	
Стрептококки	+	+	+		+	+		+	+	+			+	+	
Кишечная палочка			+		+		+		+	+	+	+	+	+	
Протей			+	+	+		+					+	+		
Клебсиеллы			+	+	+		+								
Синегнойная палочка				+	+		+								
Анаэробы						+			+				+		+
M.homonis								+							
Ur.Urealyticum						+									
Хламидии						+			+	+	+				
Gardnerella vaginalis									+						+
Гонококки	+	+	+	+	+	+			+	+					
Трихомонады													+		+
Листерии	+		+						+	+					

При пиелонефрите (ПН) или бактериурии, вызванных кишечной палочкой, энерококком, применяются нитрофураны, нитроксолин, налидиксовая кислота, ампициллин, ампиокс, сульфадимезин, уросульфан, этазол, цефалоспорины. При бактериурии, обусловленной стафилококком — те же препараты кроме сульфаниламидов и налидиксовой кислоты, а также эритромицин. При обсемененности мочи Ureaplasma urealytikum используется эритромицин.

Фурадонин или *фурагил* назначают по 0,05-0,1 г 3 раза в день, невиграмон по 0,5-1,0 г 4раза в день, 5-НОК (отечественный нитроксилин) по 0,1 г 3-4 раза в день (при остром ПН, тяжелом обострении заболевания используют полусинтетические пенициллины).

Бензилпенициллин и полусинтетические пенициллины сравнительно безопасны для плода. *Ампициллин* хорошо переходит через плацентарный барьер, особенно в ранние сроки, не обладает эмбриотоксическим или тератогенным действием. Разовая доза ампициллина не должна превышать при внутримышечном введении 0,5 г 4 раза в день. *Оксациллин*, в отличие от ампициллина, плохо проходит через плацентарный барьер. Доза оксациллина — по 0,5 г 4 раза в день. Метициллин вводят внутримышечно по 1 г 4 раза в день, пенициллин — по 500 тыс.ед. 4-5 раз в день. Пенициллин проходит через плацентарный барьер сравнительно хорошо (от 25 до 75%). Ампиокс внуримышечно 0,5 г 4 раза в день, внутрь — 0,25 г 4 раза в день. Препараты эффективны при кислой реакции мочи. В связи с этим полезно одновременно назначить аскорбиновую кислоту.

Для лечения пиелонефрита может быть применен *эритромицин* (по 0,25 г 4 раза в день), который проходит через плацентарный барьер сравнительно плохо (10-15%). Однако, как и пенициллин, эритромицин часто малоэффективен при пиелонефрите, вызванном бактериями, но высоко эффективен при наличии в моче микоплазм.

Сульфаниламиды хорошо проходят через плацентарный барьер, эффективны как в отношении грамположительных (энтерококк, стрептококк, стафилококк), так и грамотрицательных (кишечная палочка, гонококк и др.) бактерий. Предпочтительно применение этазола, уросульфана по 0,5 г 3-4 раза в день. Одновременно показано щелочное питье. Применяют со II триместра (*в последние 2 месяца беременности применять не рекомендуется!*).

Нитрофураны, эффективные при ПН, плохо переходят через плацентарный барьер. Они могут применяться почти на всем протяжении беременности, однако при использовании их в конце беременности и родах отмечены отдельные случаи гемолитических осложнений у новорожденных.

При остром ПН применяются *спазмолитические* средства: но-шпа, папаверин, баралгин и др. При лечении ПН необходимо заботиться о диурезе. С этой целью применяются производные пурина: эуфиллин 0,15 г, теофиллин 0,4 г, темисал (диуретин) 0,5г, а также *растительные диуретики.*

Лечение проводят короткими курсами в течение 10-14 дней, небольшими дозами. При рецидиве пиелонефрита курс лечения повторяют. При лечении ориентируются на клинический эффект, анализы мочи, характер микрофлоры. Если через 4-5 дней лечения эффекта нет, препарат следует заменить, а при отсутствии эффекта применять более эффективные средства: гентамицин по 0,08 г внутримышечно 2-3 раза в день (эффективен при щелочной реакции мочи), цефалоспорин — клафоран по 1 г 2 раза в день внутримышечно или внутривенно. Лечение прекращают после получения 2-3 нормальных анализов мочи и отрицательного посева мочи на микрофлору.

При мочевой инфекции следует широко использовать клюквенные и брусничные морсы, мочегонный чай. Целесообразно применять сбор трав: лист брусники, лист толокнянки, корень солодки, полевой хвощ, плоды можжевельника [Пытель Д.А., Золотарев И.И., 1983, 1985].

Воспалительные заболевания половых органов встречаются чаще, чем болезни мочевыделительных органов, при этом возбудителями у больных СД, как правило, являются грибы рода Candida, M. Hominis, Chl. trachomatis. Следует учесть, что воспалительные заболевания редко вызываются монокультурами. Значительно чаще имеются ассоциации микробов. В этих ассоциациях нередко присутствуют трихомонады, которые не вызывают хориоамнионита, но в их присутствии оживляется другая микробная флора, а главное, снижается pH влагалищного содержимого [Ross S.M. et al., 1980], поэтому прежде всего у беременных следует лечить трихомониаз.

Лечение беременных с цервицитами и кольпитами необходимо проводить совместно с их мужьями, так как доказано, что сперматозоиды могут являться переносчиками находящихся в семенной

жидкости бактерий во влагалище или шейку матки женщины [Toth A. et al., 1982].

Как правило, лечение проводится после 12 нед беременности. *Для местного лечения генитальных инфекций противопоказаниями являются:* угроза прерывания, кровянистые выделения из влагалища, подозрение на аномалию прикрепления плаценты или ее преждевременную отслойку, непереносимость препаратов. Обычно проводится 5-7 процедур. Лечение начинается с предварительной обработки влагалища 2% раствором соды. После этого во влагалище всыпается порошок с лекарством, характер которого определяется возбудителем. *При бактериальной этиологии кольпита или цервицита* применяется сульфадимезин (0,5-1,0 г), этазол (1,0 г). Такое лечение проводится при обнаружении во влагалище Gardnerella Vaginalis (гемофильной палочки). При наличии в половых органах M.Hominis беременным назначается тетрациклин (200-100 тыс.ед.) в сочетании с леворином (500 тыс.ед.) или нистатином (250 тыс.ед.). При обнаружении хламидий применяется тетрациклин или эритромицин (0,25 г), этазол или сульфадимезин (0,5-1,0 г). При кандидозном кольпите влагалище обрабатывается нистатиновой или левориновой мазью или делаются присыпки с леворином или нистатином. В последнее время мы с успехом начали применять для лечения генитальных инфекций тампоны, приготовленные на основе нетканного синтетического волокна КПАК-К и соединенные с препаратами, обладающими противомикробной активностью (тетрациклин, этазол, леворин и др.). Это позволило уменьшить дозу лекарственного вещества и упростить процедуру лечения. Тампоны разработаны нами и А.Я.Монастыренко совметсно с сотрудниками кафедры искусственного волокна Текстильного института г. Санкт-Петербурга Т.Н.Калининой и В.А.Хохловой (1985).

Ряд препаратов противопоказан при беременности, но в периодической печати имеются сообщения об их применении — это гентамицин и канамицин [Шехтман М.М., 1982], метранидазол (флагил, трихопол) [Berkowitz R.L. et al., 1981].

Метранидазол (флагил) широко используется для лечения *трихомониаза.* Хотя применение его при беременности считается нежелательным, но J.Morgan (1978) провел лечение 597 беременных в разные триместры беременности, в том числе у 62 — в I. Метранидазол давали per os по 200 мг 3 раза в день в течение 7-10 дней. Автор не наблюдал отрицательного влияния препарата на

плод по сравнению с контрольной группой. Наилучшие результаты получены при лечении во II триместре беременности.

Имеются сообщения и других авторов об отсутствии отрицательного влияния на плод метронидазола, применяемого для лечения во время беременности.

При лечении у беременных *хламидиоза* можно использовать бактрим (бисептол), который применяется по 2 таблетки 2 раза в день в течение 7 дней. Полагали, что так же, как все сульфамиды продленного действия бактрим противопоказан при беременности. Однако P.A.Davies (1986) считает, что эти опасения носят больше теоретический характер. R.L.Berkowith и соавт. (1981) подчеркивают, что препарат не рекомендуется применять в последнем триместре беременности, а также при опасности преждевременных родов из-за возможности отрицательного влияния на кровь внутриутробного плода и новорожденного.

При беременности противопоказан тетрациклин из-за его влияния на печень и костную систему плода при длительном применении. Однако, если решать вопрос быть ли вообще беременности сохраненной или из-за боязни отрицательного влияния препарата иметь внутриутробное инфицирование плода, то следует отдать предпочтение применению малых доз тетерациклина местно с соблюдением показаний и противопоказаний.

Применяя тетерациклин местно для лечения микоплазмоза половых органов более 15 лет в ИАГ АМН СССР им. Д.О.Отта [Беккер С.М., Степанова Г.Н., 1975; Кошелева Н.Г. и др., 1980; Башмакова М.А., Моисеенко 1981; Моисеенко М.М., 1983, 1985] и в последние годы для лечения хламидиоза половых органов, мы не отметили его отрицательного влияния на плод. Оно не было выявлено и при изучении состояния 64 детей в возрасте от 1 до 6 лет, родившихся у матерей, леченных тетерациклином при беременности [Бадюк Е.Е., Моисеенко М.М., 1985].

Особое влияние при проведении антибактериальной терапии следует обращать на функцию печени, на которую падает большая нагрузка при беременности. Кроме того, в ней происходит основной объем дезактивации лекарственных веществ [Максимович Я.Б., 1981]. Наряду с применением аскорбиновой кислоты и витаминов группы В (особенно фолиевой кислоты, витаминов В12, В6, В5), целесообразно использовать липотропные средства: липоевую кислоту или липамид, метионин, холин, легалон, карзил, ЛИВ-52. Перспективно применение Эссенциале.

При лечении инфекционных заболеваний необходимо оценивать возможное их влияние на внутриутробный плод. Необходимо широко применять средства, направленные на поддержание жизнедеятельности внутриутробного плода, его репаративных возможностей, нормализацию функции плаценты (витамины, сигетин, АТФ, эуфиллин, компламин, курантил, трентал, оксигенотерапия, β-миметики, прогестерон и его аналоги, эстрогены, инфузионная терапия и др.).

Необходимо постоянно с ранних сроков беременности наблюдать за состоянием и ростом внутриутробного плода, используя для этого все современные методы обследования, включая измерение стояния дна матки и окружности живота, помня, что при инфекционных поражениях нередко имеется гипотрофия плода. В целях профилактики инфицирования плода следует ограничить половую жизнь особенно в последние месяцы беременности, так как протеолитические ферменты спермы разрушают слизистую пробку цервикального канала и способствуют внедрению инфекции [Nosey R.L., Ross S.M., 1982].

При наличии УГИ и других инфекционных заболеваний при ведении беременности и родов у больных СД следует руководствоваться следующими принципами.

1. При беременности *выявлять беременных с латентными очагами инфекции и проводить своевременную этиотропную терапию.* Особенно показано активное лечение острых и подострых воспалительных процессов.

2. Перед родами, в крайнем случае в начале их *определять характер микрофлоры половых органов.*

3. *Назначать антибактериальную терапию* уже в первые часы при несвоевременном отхождении вод у беременной и роженицы, имеющей очаги хронической инфекции. *Применять высокоэффективные антибиотики* (ампициллин, цефалоспорины), учитывая большой удельный вес грамотрицательной и анаэробной флоры, широкое носительство стрептококка группы В. По-видимому, наиболее оптимальными следует признать рекомендации M.D.Jon (1979). Автор предлагает в начале родов вводить 500 мг ампициллина внутривенно в течение 5 мин. В дальнейшем до окончания родов повторяются введения антибиотика каждые 9 ч.

При наличии у больной СД трудно поддающегося лечению пиелонефрита и лихорадки в родах, мы применяем с хорошим эффектом цефалоспорины (кефзол, клафоран), в отдельных слу-

чаях — гентамицин. При выявлении анаэробной флоры лечение можно дополнить эритромицином, метранидазолом.

4. Необходимо проводить *профилактику затяжных родов*, при несвоевременном отхождении вод вовремя ставить вопрос об операции кесарского сечения.

5. *Ограничить число влагалищных исследований в родах.* В группах риска по развитию гнойно-септических заболеваний обсуждать вопрос о плановости проведения кесарского сечения и своевременности оперативного родоразрешения. При наличии инфекции или высоком риске ее развития наилучшие результаты получены после экстраперитонеального кесарского сечения [Гуртовой Б.Л. и др., 1981; Краснопольский В.И., 1987].

6. В группу риска по развитию хориоамнионита, эндометрита в родах отнести беременных не только с УГИ, но также с заболеваниями носоглотки, сердечно-сосудистой системы, печени.

7. *Безусловно, важнейшим условием благоприятного лечения урогенитальной инфекции при сахарном диабете у беременных является компенсация СД.*

Проведение антибактериальной терапии в комплексном лечении беременных и рожениц с СД оказалось высоко эффективным. Уменьшилась частота осложнений беременности и родов, снизился процент преждевременных родов и перинатальной смертности.

Лечение и профилактика многоводия

Первым условием успеха в лечении и профилактике многоводия (М) является компенсация СД.

Поскольку одно из первых мест среди причин многоводия занимает инфекционный фактор, беременные с СД и М должны подвергаться тщательному микробиологическому обследованию и лечению с учетом выделенной флоры, по принципам, изложенным в предыдущем разделе данной главы. Проведение такого лечения оказалось эффективным. Уменьшилась частота М при пиелонефритах. При лечении эритромицином беременных, моча которых обсеменена уреаплазмой, частота многоводия снизилась почти в 5 раз — 12,5% и 2,6% [Кошелева Н.Г., Таджиева В.Д., 1986]. Лечение микоплазменного кольпита присыпками тетрациклина и леворина в сроки от 12 до 20 нед беременности уменьшило частоту М в 2 раза [Моисеенко М.М., 1983].

Учитывая, что М часто сочетается с поздним токсикозом бере-

менных и угрозой прерывания беременности, необходимо проводить профилактику и лечение этих осложнений с более ранних сроков беременности.

В.Н.Зубков (1984) рекомендует при М у беременной и ИЗСД при отсутствии диабетической нефропатии лечение спиролактоном по 0,1 г 2-3 раза в день в течение 10-15 дней, с последующим на 4-й, 8-й, 12-й и 15-й дни приема препарата назначением фуросемида (лазикса) по 0,02-0,04 г 2 раза в день (или по 1,0-2,0 мл внутримышечно), триамтерена по 0,05 г 1-2 раза в день. Такая терапия проводится в виде 2-3 курсов с интервалами между ними 5-7 дней. При наличии ДН любой степени тяжести показано прерывание беременности.

К применению у беременных диуретиков мы относимся осторожно, тем более при СД. При сочетании М с отеками мы применяем диуретики по методикам, изложенным в начале данной главы. Среди специальных методов лечения М следует упомянуть индометацин.

Если суммировать тактику ведения беременности и родов у женщин с СД и М, то она, в основном, сводится к следующему:

— компенсация СД с ранних сроков беременности для профилактики развития многоводия;

— срочная госпитализация в дородовое отделение при установлении диагноза М у беременных с СД;

— проведение всестороннего обследования при наличии М (микробиологическое, генетическое, иммунологическое и др.);

— проведение антибактериальной терапии в соответствии с выделенной флорой (см. предыдущий раздел) при наличии латентных очагов инфекции (в том числе и УГИ);

— раннее выявление, профилактика и лечение осложнений беременности (угроза прерывания, ПТБ и др.);

— проведение УЗИ в динамике с М для исключения аномалий развития плода;

— осуществление строгого контроля за состоянием фетоплацентарного комплекса в динамике, своевременное проведение профилактики и лечения нарушений жизнедеятельности и гипоксии внутриутробного плода;

— досрочное прерывание беременности при нарастании многоводия и отсутствии эффекта от лечения;

— бережное родоразрешение с учетом возможности выпадания пуповины и мелких частей плода, частичной преждевременной

отслойки нормально расположенной плаценты, последового или раннего послеродового кровотечения;

— проведение профилактики гнойно-септической инфекции в послеродовом периоде.

Лечение и профилактика угрожающего прерывания беременности

Лечение женщин, страдающих невынашиванием беременности (НБ), при СД должно быть комплексным, дифференцированным с индивидуальным подходом.

Первым условием профилактики и лечения НБ при СД является полная компенсация СД с ранних сроков беременности. Оптимальным является наступление зачатия на фоне компенсированного СД.

Лечение НБ мы проводим в соответствии с принципами, разработанными в ИАГ им. Д.О.Отта [Беккер С.М., 1960-1975; Кошелева Н.Г., 1971-1993; Мартыншин М.Я., 1971-1987; Ярцева Л.Д., 1971-1980; Абрамченко В.В., 1973-1990 и др.]. Они сводятся к следующему:

— при появлении признаков угрозы прерывания беременности срочная госпитализация в стационар;

— компенсация сахарного диабета с ранних сроков беременности;

— лечение сопутствующих заболеваний и дополнительных осложнений беременности, как возможных причин НБ;

— лечение НБ в соответствии с выявленной причиной его (помимо СД);

— широкое применение психотерапевтических и успокаивающих средств;

— применение средств, направленных на улучшение маточно-плацентарного кровообращения и жизнедеятельности внутриутробного плода.

Часть методов лечения может быть отнесена как к ранним, так и к поздним срокам беременности. Это нормализация нервно-психического состояния беременной, устранение или ослабление выявленной основной причины невынашиваия, десенсибилизирующая терапия, применение витамина Е и пр.

В ранние сроки беременности широко используется гормональное лечение, направленное на обеспечение нормального содержания в организме беременной эстрогенов, прогестерона и хориони-

ческого гонадотропина, которые взаимно потенцируют свое действие и стимулируют функцию трофобласта. После 15-16 нед терапия дополняется средствами, тормозящими сократительную функцию матки.

Если у беременной с СД имелось привычное невынашивание, гипоплазия матки или гормональная недостаточность функции яичников до наступления беременности или имеются диабетические ангиопатии, то сразу же при наступлении беременности начинается гормональная терапия и прием витамина Е. Наиболее оптимальным вариантом является планирование беременности и подготовка к ней с использованием необходимых методов лечения.

Не проводится сохраняющая беременность терапия при наличии диабетической нефропатии, тяжелой ретинопатии, т.е. в тех случаях, при которых беременность при СД противопоказана.

Гормональное лечение надо начинать рано. В.И.Бодяжина и др. (1973) рекомендуют терапию начинать до установления диагноза беременности при повышении ректальной температуры в течение 10 дней или при задержке месячных на 7-8 дней. Мы придерживаемся того же мнения. В настоящее время хорошим подспорьем является УЗИ матки, при котором беременность может быть установлена рано (на 12-15-й день от момента зачатия).

Гормональное лечение НБ при СД в ранние сроки беременности должно включать эстрогены и прогестерон или его аналоги.

Применяют таблетки микрофоллина (этинилэстрадиола) по 0,01 мг (по 1/2 таблетки 2 раза в день) и делают инъекции прогестерона 1% — 1 мл внутримышечно. Такое лечение проводится в течение первых 4-5 нед беременности. В дальнейшем при благоприятных данных кольпоцитограммы и отсутствии признаков угрозы прерывания беременности доза эстрогенов ежедневно уменьшается на 0,0025 мг и доходит до 1/4 таблетки микрофоллина, которая назначается до 12-й нед беременности. Если же появляются кровянистые выделения из половых путей, то дозы эстрогенов увеличивают. Лечение должно обязательно проходить под контролем кольпоцитограммы. Желательно определение в моче эстриола и прегнандиола, а в крови — $Э_2$ и $Э_3$ и П, ПЛ до лечения и в процессе лечения в динамике на протяжении всей беременности.

У беременных с СД нежелательно длительное время делать инъекции гормонов (опасность инфицирования). Поэтому прогестерон можно вводить в виде 2,5% раствора — 1 мл через день и после 10 дней инъекции заменить таблетками туринала (аллестре-

нола, гестанона) — по 5 мг (1 таблетка) 3-4 раза в день. Препарат можно давать длительное время [Кошелева Н.Г. и др., 1981].

После 12 нед беременности назначается 17-оксипрогестерон капронат (ОПК) 12,5% 1 мл внутримышечно 1 раз в неделю до 32-34-й нед беременности. 1% -2,5% прогестерон быстро исчезает из крови. ОПК обладает выраженным прогестативным действием и хорошо растворим. Максимальная активность ОПК в крови наблюдается на 2-й день после введения, а в матке — на 2-4-й день. Продолжается действие ОПК до 2 нед. Применяя этот препарат более 20 лет, мы не наблюдали его отрицательного действия, крайне редка непереносимость препарата. Не было выявлено неблагоприятного влияния ОПК на новорожленных и развитие детей в течение 4-5 лет жизни.

При гипоэстрогенном кольпоцитологическом мазке введение эстрогенов обязательно. Под влиянием их улучшается кровообращение в матке, разрастаются кровеносные сосуды, активизируются метаболические процессы.

Прогестерон очень нужен с момента оплодотворения яйцеклетки. Он влияет на бластоцисту, готовя ее к внедрению в слизитую оболочку матки, поддерживает децидуальную реакцию эндометрия и способствует имплантации яйцеклетки. В этот момент очень важно нормальное соотношение эстрогенов и прогестерона, последний расслабляет матку и снижает ее возбудимость, а эстрогены оказывают противоположное действие. Для протекания некоторых процессов необходим синергизм их действия.

До настоящего времени среди ученых нет единства мнений относительно целесообразности применения прогестерона в ранние сроки беременности. Мы считаем, что, там, где имеется недостаточность прогестерона, его следует применять в небольших дозах в ранние сроки беременности, а после 12 нед целесообразно вводить уже большие дозы препарата (12,5% - 1,0 ОПК).

При использовании стероидных гормонов у беременных с СД нагрузка на печень увеличивается, так как в ней происходит промежуточный обмен эстрогенов, процесс их инактивации, переход свободных форм в связанные с глюкуроновой или серной кислотами и выделение их с желчью, мочой, калом. Инактивация происходит только в присутствии белков, витаминов и липотропных средств. Поэтому при гормональной терапии необходимо проводить активную витаминотерапию беременных (витамины E, C, A, группы B).

Инъекций при СД лучше избегать, поэтому, если проводится инфузионная терапия, можно одновременно в вену вводить аскорбиновую кислоту. Витамин Е, как правило, применяется в жидком виде или в капсулах. В первые 3 мес беременности суточная доза масляного раствора токоферола ацетата составляет 100 -150 мг в сутки. В дальнейшем при благоприятном течении беременности она может быть уменьшена до 50 мг. Удобно принимать витамин Е в капсулах, 1 капсула содержит 50 или 100 мг токоферол ацетата (0,1 или 0,2 мл 50% раствора). Принимать капсулы лучше ежедневно.

Для поддержания функции печени необходимо применение липотропных средств. Это массивная витаминотерапия, включая эссенциале (о чем мы подробно уже написали), тем более, что у больных с СД нередко имеет место полигиповитаминоз.

Имеются таблетки, содержащие комплекс витаминов, аминокислот и микроэлементов: “квадевит”, “глутамевит” и др. Применение их у беременных с СД, особенно при лечении эстрогенами или антибиотиками, целесообразно. Полезно в этих случаях давать беременным “Декамевит”. Дозы витаминов в этом препарате выше, кроме того содержится метионин, обладающий липотропным действием. Таблетки можно применять 2 раза в день. Хороши зарубежные поливитамины, включающие также набор минералов.

Что касается использования при УПБ у больных с СД хорионического гонадотропина, то четких данных по этому вопросу нет. Существуют сведения, показывающие, что ХГ при СД повышается, и превышает этот показатель у здоровых беременных (60 тыс. МЕ в крови). Однако падение его является прогностически неблагоприятным [Димитров Д.А., 1979]. Поэтому вводить данный препарат больным можно только при наличии возможности контроля его уровня и если он оказывается пониженным. Мы его обычно не применяем при угрозе прерывания беременности при СД.

Если выявляется нарушение функционального состояния печени, то гормональную терапию проводить не рекомендуется.

Во II и III триместре беременности при угрозе прерывания и СД проводится комплексная терапия. Необходимо применять психотерапию, успокаивающие средства, препараты, направленные на снижение возбудимости матки, улучшение маточно-плацентарного кровообращения и состояния внутриутробного плода.

Со II триместра беременности можно начинать проведение антибактериальной терапии. Обычно у беременных с СД она требуется при генитальной инфекции, а после 22-й недели — и при мочевой. Принципы проведения антибактериальной терапии подробно изложены в разделе, посвященном лечению урогенитальной инфекции. При лечении антибиотками одновременно назначается витаминотерапия.

Для снятия повышенной возбудимости матки применяются токолитики: магния сульфат, метацин, ингибиторы простагландинов, ГБО, ИРТ, физиотерапевтические методы лечения.

Магния сульфат обладает выраженным токолитическим действием и при СД он показан еще и потому, что у больных при беременности потребность в Mg^{++} возрастает. Применение магния сульфата при угрозе прерывания беременности не только способствует сохранению беременности, но одновременно является профилактикой развития позднего токсикоза и гипотрофии плода.

Применяется магния сульфат при УПБ в виде внутримышечных инъекций 25% раствора (10 мл) или электрофореза на низ живота, электрофореза синусоидальным током, аэрозоля с магнием, электрофореза по Щербаку. При появлении схваток можно начинать с внутривенного введения магния сульфата (при отсутствии сосудистых нарушений, пиелонефрита).

Для лечения НБ мы долгие годы с успехом применяем М-холинолитик метацин, тормозящий повышенную возбудимость и сократимость матки. Метацин назначают в таблетках по 0,002 г 2-6 раз в день через равные помежутки времени или в виде внутримышечных или подкожных инъекций 0,1% раствора по 1-2 мл 2-3 раза в день. При выраженных явлениях УПБ лечение метацином целесообразно начинать с внутривенного капельного введения из расчета 2 мл 0,1% раствора на 250 мл изотонического раствора натрия хлорида, скорость введения — 10-15 капель в минуту [Мартыншин М.Я., 1980].После снятия УПБ лечение продолжается назначением таблеток в течение 10-15 дней в зависимости от стадии и выраженности данной патологии.

Для блокирования сократительной деятельности матки предлагаются ингибиторы простагландинов (ПГ): ацетилсалициловая кислота и индометацин [Скосырева А.М. и др., 1984; Борисова Ю.Ф. и др., 1986; Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г., 1988; Кулаков В.И., Сидельникова В.М., 1991 и др.]. Являясь нестероидными противовоспалительными средствами, они оказывают влияние на

коагуляционные свойства крови, уменьшают агрегацию тромбоцитов, в больших дозах снижают выработку тромбоксана и простациклина. В малых дозах (0,4-0,6 мг) ацетилсалициловая кислота избирательно тормозит синтез тромбоксана, благодаря чему соотношение тромбоксан-простациклин приближается к норме.

Заслуживает внимания влияние ацетилсалициловой кислоты и индометацина на иммунные процессы. Они оказывают стабилизирующее влияние на мембраны лизосом и вызывают торможение клеточной реакции на комплекс антиген — антитело. Эти препараты обладают антикомплементарной активностью, повышают концентрацию внутриклеточного циклического АМФ [Чернух А.М., 1979].

Ацетилсалициловая кислота издавна применялась у беременных с ревматическими пороками сердца. Однако в дальнейшем, в связи с обнаружением тератогенного действия при введении в ранние сроки беременности, отношение к препарату изменилось. Кроме того, обнаружено, что при применении антагонистов простагландинов при беременности у плода может произойти преждевременное закрытие артериального протока [Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1985; Romanini J.C., Renzo J.C., 1986 и др.]. В связи с этим долгое время отношение к этому препарату было сдержанным. Мы применяли ацетилсалициловую кислоту при УПБ по 0,5 г 3 раза в день после еды во II-III триместрах беременности в виде курсов лечения по 7-10 дней в тех случаях, когда имелись признаки воспалительного процесса (субфебрилитет, лейкоцитоз и др.), а патогенную флору выделить не удалось [Кошелева Н.Г. и др., 1980]. В Свердловском НИИ ОММ 10% раствор ацетилсалициловой кислоты применяют в виде электрофореза. На одну процедуру расходуется 0,0225 г препарата, на курс лечения 2,54 г (10-12 процедур) [Савичевская Н.Н, Давыдов В.В., 1978]. Ацетилсалициловую кислоту можно также применять в виде свечей (0,2-0,3 г препарата в сочетании с маслом какао) 1-2 раза в день.

Индометацин для лечения угрожающего недонашивания применяется от 12 до 36 нед в дозах 75-100 мг/сут, постепенно снижаемых до 25 мг. Лечение оказалось эффективным: беременность удалось сохранить в 93,1%, а в контроле в 84,8%. Отрицательного влияния на течение беременности и на внутриутробное развитие плода не получено [Хейфиц С.Н., Руцкая Н.С., 1984].

Ацетилсалициловая кислота и индометацин противопоказаны

при язвенной болезни желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта, при портальной гипертензии и венозном застое, ацетилсалициловая кислота также не показана при нарушениях свертывающей системы крови. Большая осторожность требуется при применении ее лицами с повышенной чувствительностью к препаратам пенициллина [Машковский М.Д., 1986]. Индометацин противопоказан при бронхиальной астме, ацетилсалициловая кислота, напротив, применяется при некоторых ее формах.

Антагонисты ПГ — ацетилсалициловую кислоту и индометацин следует применять у беременных с СД короткими курсами в низких дозах (0,6 г на неделю — 80 мг в сутки).

Для блокирования сократительной активности матки и понижения ее возбудимости в настоящее время широко используются β-адреномиметики. Однако, при СД они противопоказаны [Nelson D.M., 1989]. Для снижения сократительной деятельности матки при СД целесообразно применять антагонисты кальция (верапамил и его аналоги).

При лечении УПБ у беременных с СД необходимо помнить и об иммунодепрессивной терапии. С этой целью применяется десенсибилизирующая терапия: димедрол, тавегил, супрастин, пипольфен в малых дозах — по 1/2 -1/4 таблетки 1-2 раза в день (опасность гипогликемии). Иммунодепрессантами являются прогестерон, хорионический гонадотропин, аспирин, индометацин.

Трансплантация кожи или введение лимфоцитов так же, как и применение глюкокортикостероидов, у беременных с СД противопоказаны.

Для лечения угрожающего прерывания беременности при ИЗСД успешно применяется гипербарическая оксигенация. Эффективность ГБО обеспечивается за счет нормализации метаболических процессов, состояния антиоксидантной защиты, улучшения микроциркуляции и маточно-плацентарного кровообращения [Лукаш А.И. и др., 1981; Ефуни С.Н., 1981]. ГБО может применяться с 5-6 до 35-36 нед беременности, причем, чем раньше начато лечение, тем эффективность больше. Курс лечения состоит из 8-15 ежедневных сеансов. Во время беременности некоторые больные проходят 2-3 курса лечения. Уже после 1-го курса наступает улучшение, а после 2-3-го происходит нормализация состояния беременных, внутриутробного плода, снижается частота НБ и перинатальной смертности [Жданов Г.Г. и др., 1981; Чайка В.К., 1981 и др.].

Учитывая, что у больных СД беременных функция печени напряжена, а в ряде случаев существенно нарушена, желательно шире применять немедикаментозные методы лечения. Это иглорефлексотерапия, которую можно назначать в любые сроки беременности как по поводу угрозы прерывания беременности, так и тех причин, которые приводят к УПБ (поздний токсикоз беременных, гипертоническая болезнь, пиелонефрит и др.). ИРТ хорошо сочетается со спазмолитиками: магния сульфат, папаверин, но-шпа, которые даются в половинной дозе. ИРТ обладает иммунодепрессивным действием. Ее нецелесообразно использовать как основной метод лечения при аномалиях развития матки и истмико-цервикальной недостаточности [Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А., 1988].

При СД показано применение физиотерапевтических методов лечения. Прежде всего — это метод центральной электроанальгезии (ЦЭАН) с помощью отечественного аппарата "Лэнар" (электросон). Эта процедура оказывает четкое воздействие на центральную нервную систему беременной, вызывая выраженный седативный эффект и нормализуя взаимодействие ЦНС с нижележащими отделами мозга и периферической нервной системой. ЦЭАН можно использовать в сроки от 6 до 34 нед беременности. Длительность сеансов 60-90 мин. Процедуры проводятся ежедневно в первой половине дня, всего на курс 5-7 сеансов. Учитывая индивидуальную переносимость процедур, лечение можно повторить через 7 дней.

Противопоказания к применению ЦЭАН:

— поражения ЦНС любой этиологии;

— нефропатия II-III степени;

— высокая (более 6,0 Д) степень миопии, заболевания органов зрения;

— выкидыш в ходу.

Большой опыт применения ЦЭАН при НБ накоплен в Свердловском НИИ ОММ. Он изложен в методических рекомендациях Е.Б.Тузанкиной и др. (1986), статьях Н.Б.Башмаковой (1978-1986). Они широко применяют ЦЭАН для профилактики НБ и рекомендуют проводить 3 курса ЦЭАН (по 5 сеансов каждый) в критические для прерывания беременности сроки (6-12, 18-22, 28-32 нед), учитывая также и индивидуальные критические сроки.

Мы широко применяем ЦЭАН у беременных с СД и УПБ, а также для профилактики не только невынашивания беременно-

сти, но и позднего токсикоза. Получен выраженный терапевтический эффект.

Между 16-34 нед с целью снятия возбудимости матки применяется электрофорез токолитиков с помещением электродов на низ живота и поясницу [Тузанкина Е.Б. и др., 1986]. Длительность процедуры от 10 до 20 мин. Курс лечения состоит из 5-7 процедур. Возобновляется лечение при рецидиве УПБ или в критические сроки прерывания беременности для данной больной.

Противопоказания:

— общие для электофореза;

— индивидуальная непереносимость;

— аномалии прикрепления плаценты и преждевременная отслойка нормально и низко расположенной плаценты;

— тяжелые формы позднего токсикоза беременных;

— многоводие и многоплодие;

— начавшийся поздний выкидыш и преждевременные роды;

— заболевания кожи.

Апробированы при угрозе прерывания беременности для проведения электрофореза: магния сульфат, папаверин, алупент, ацетилсалициловая кислота.

В ранние сроки беременности для лечения УПБ применяется эндоназальный электрофорез с витамином B_1. Это метод рефлекторного воздействия главным образом на гипоталамо-гипофизарную область, а через нее и на нервную систему, регулирующую функцию половых органов. Он способствует снижению тонуса матки. Если УПБ сопровождается кровоотделением из половых путей, то с успехом применяется эндоназальный электрофорез с кальция хлоридом. При отсутствии кровянистых выделений, можно применять электрофорез магния сульфата синусоидальным током. Мы с успехом применяем у беременных с СД для снижения возбудимости матки магния сульфат в виде аэрозоля (5% раствор) или ионофореза по Щербаку (2% и 5%). Курс лечения 5-7 процедур от 10 до 20 мин. Применяется с 6 до 36 недели. Эти методы используются также для профилактики не только НБ, но и ПТБ. С этой же целью после 16 недель применяется индуктотермия околопочечной области.

Причиной НБ может быть плацентарная недостаточность (ПН), лечение которой может быть различным.

Следовательно, методов лечения невынашивания беременности при СД много и среди них необходимо выбрать наиболее адек-

ватные для конкретной больной с учетом срока беременности, особенностей течения СД, беременности, переносимости назначаемых методов лечения и их эффективности.

Профилактика и лечение нарушений состояния внутриутробного плода

Нарушения развития и состояния зародыша и плода у больных СД обусловлены тяжестью основного заболевания и осложнений, возникающих при беременности и в родах. Поэтому необходимо постоянно проводить профилактику и лечение гипоксии внутриутробного плода и плацентарной недостаточности. Прежде всего необходима компенсация СД и терапия осложнений беременности (поздний токсикоз беременности, урогенитальная инфекция, многоводие, невынашивание беременности).

Большой арсенал лечебных мероприятий, применяемых у этих больных для лечения осложнений беременности и СД, дает также профилактический и лечебный эффект на плод. Они подробно изложены при лечении ПТБ и НБ.

С этой целью прежде всего применяются средства, улучшающие маточно-плацентарное кровообращение. Прежде всего это эстрогены и сигетин. К ним также относятся вазоактивные препараты: эуфиллин и теофиллин, трентал, компламин, дицинон, продектин, доксиум. Большинство из этих препаратов улучшают реологические свойства крови. Такое же действие вызывают реополиглюкин и курантил. Препараты, обладающие антиоксидантной активностью (витамины, эстрогены, эссенциале, актовазин), оказывают выраженное терапевтическое действие на плод и плаценту.

Важна нормализация газообмена и метаболических расстройств, наступающих при СД у плода и в плаценте. С этой целью необходимо использовать кокарбоксилазу и щелочные растворы, витамины Е, С, группы В, нестероидные анаболические препараты (калия оротат, рибоксин).

Эффективны при плацентарной недостаточности антагонисты кальция (верапамил, финоптин, изоптин).

Улучшают маточно-плацентарное кровообращение многие физиотерапевтические процедуры.

При ведении родов у женщин с СД необходим контроль за состоянием плода и профилактика его нарушений. Для этого прежде всего используется кардиомониторное наблюдение за сердечной деятельностью плода. Определяется частота сердечных сокращений и изменение ее в ответ на схватки. Оценка этих показателей подробно описана во многих статьях и руководствах [Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1978; Федорова М.В., 1982; Савельева Г.М. и др., 1984, 1991; Fischer W.M. и др., 1976 и др.]

Несмотря на высокую чувствительность мониторинга, желательно при ведении родов у беременных с СД сочетать его с пробой Залинга, отражающей кислотно-основное состояние и P_{O_2} плода.

В процессе родов следует проводить профилактику и лечение гипоксии плода и плацентарной недостаточности. Комплекс мероприятий заключается прежде всего в компенсации СД, регуляции родовой деятельности и лечении возникающих в родах осложнений (ПТБ, слабость родовой деятельности и пр.), оптимальном обезболивании. Необходимо применять средства, улучшающие маточно-плацентарное кровообращени. С этой целью прежде всего вводят внутривенно сигетин (1% — 4 мл в сочетании с аскорбиновой кислотой — 5% — 6 мл и физиологическим раствором 10 мл). Инъекции можно повторять каждые 4 ч. Если имеется слабость родовой деятельности, то целесообразно проводить капельное внутривенное введение 200 мг (20 мл — 1% раствора) сигетина и аскорбиновой кислоты 5% — 6,0-10 мл в сочетании с 200-300 мл физиологического раствора. Инфузия продолжается 2-3 ч. Мощными средствами, улучшающими МПК являются эстрогены (фолликулин, эстрадиол дипропионат).

Улучшают маточно-плацентарное кровообращение и широко применяются в родах эуфиллин и теофиллин. Особенно показано при СД введение трентала, кокарбоксилазы и натрия гидрокарбоната. Для профилактики и лечения гипоксии плода используется оксигенотерапия в виде 40-60% кислородно-воздушной смеси.

Особое место занимает стимуляция созревания сурфактантной системы легких плода. С этой целью ряд исследователей рекомендуют применять кортикостероиды, в том числе и при СД [Грязнова И.М., Второва В.Г., 1985; Асталош М. и др., 1980]. При недоношенной беременности с целью профилактики развития гиалиновых мембран и дыхательных расстройств у новорожденных беременным или роженицам назначают дексаметазон по 1,5-2 мг каждые 6 ч. При подготовке к родовозбуждению при недоношенной бере-

ным или роженицам назначают дексаметазон по 1,5-2 мг каждые 6 ч. При подготовке к родовозбуждению при недоношенной беременности целесообразно провести курс лечения дексаметазоном в течение 48-72 ч (по 1,5-2 мг через 6 ч). При отсутствии дексаметазона применяется гидрокортизон (по 15-25 мг через 6 ч) в течение 2-3 дней.

Однако в ИАГ РАМН от применения кортикостероидов при СД отказались, поскольку часто наблюдали ухудшение состояния беременных за счет нарастания симптомов ПТБ и появления декомпенсации СД. Кроме того, кортикостероиды противопоказаны при СД, повышенном артериальном давлении [Машковский М.Д., 1986].

Имеются данные, что кортикостероиды подавляют иммунитет не только матери, но и плода, в связи с чем может увеличиваться микробная колонизация новорожденных. При резкой гипертензии и протеинурии возможна антенатальная смерть плода [Czowley P., 1986].

С целью профилактики развития гиалиновых мембран у новорожденных мы уже несколько лет применяем у беременных при СД этимизол в виде внутривенных инфузий 2 мл — 1,5% раствора (30 мг) в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 15-20 капель в 1 мин. Обычно проводится 2 инфузии в день в течение недели. Если ведется подготовка к родоразрешению применяются таблетки — 1/4 таблетки (25 мг) 2 раза в день в течение недели [Ярославский В.К., 1985; Ярославский В.К., Кошелева Н.Г., 1986]. Препарат активизирует выработку собственных эндогенных кортикостероидов.

Стимулируют созревание сурфактантов легких плода и другие лекарственные препараты, которые мы применяем у беременных с СД: сигетин, эстрогены, эуфиллин, витамин С. В комплексе все эти средства являются надежным методом профилактики развития гиалиновых мембран у новорожденных детей.

Досрочное прерывание беременности

Исход беременности при СД в значительной степени зависит от срока и методов родоразрешения, что определяется типом СД, особенностями его течения как до, так и во время беременности, наличием сосудистых осложнений СД, характером течения беременности (ПТБ, многоводие, УГИ и др.), размерами плода, его жизнеспособностью и пр.

При неосложненном течении беременности и легких формах СД, благополучном состоянии плода оптимальными являются спонтанные срочные роды (38-40 нед). При недостаточно компенсированном СД, нарастании ПТБ или многоводия И.М.Грязнова, В.Г.Второва (1985, 1986) считают необходимым родоразрешать в 37 нед. Раньше 36 нед прерывание беременности, по их мнению, показано только при явной угрозе матери или плоду, а раньше 35 нед — только по жизненным показаниям со стороны матери. Действительно, как показали наблюдения В.Н.Зубкова (1984) и других, очень велика гибель недоношенных детей при преждевременных родах (спонтанных и индуцированных) — так, при родоразрешении до 36 нед 38 из 41 новорожденного погибли.

Нередко при ведении беременных с СД возникает необходимость досрочного родоразрешения. При разных типах СД частота срочных и преждевременных родов (чаще индуцированных) различна. По нашим данным, при ИНСД таких женщин в 2-3 раза меньше. При СДБ при наличии многоводия преждевременные роды составили 17,9%, а без многоводия — всего 9,7%. Общий процент досрочного прерывания беременности зависит от типа СД, его тяжести, осложнений беременности, состояния внутриутробного плода. По данным В.Н.Зубкова (1984), в сроки 33-37 нед оно произведено у 90 из 150 беременных с ИЗСД. Показания со стороны матери были при детском СД почти у всех, при юношеском СД у половины, а при диабете взрослых лишь у 2. Во всех группах плановое кесарское сечение выполнено у 1/3 больных.

Показания к досрочному прерыванию при СД различны. Многолетний опыт ведения беременных с сахарным диабетом в ИАГ им.Д.О.Отта РАМН позволил выработать определенную тактику подготовки к родам и метод родоразрешения этих женщин [Баранов В.Г., Беккер С.М., Кошелева Н.Г., Абрамченко В.В., Ланцев Е.А., Потин В.В., Уголева С.В., Купцов Г.Д., Оркодашвили Л.Ш. и др.]. Они сводятся к следующему. Досрочное прерывание беременности может быть проведено консервативным и оперативным путями.

Если в 1965 г. В.Г.Баранов и С.М.Беккер считали, что к кесарскому сечению при СД надо подходить осторожно, то к 1980 г. у нас четко сформулировались показания к досрочному прерыванию беременности, к плановому кесарскому сечению и к кесарскому сечению в родах.

I. **Консервативный метод** — медикаментозное родовозбуждение при оптимальном сроке беременности 36-37 нед.

Показания, в основном, сочетанные:

— поздний токсикоз беременных, плохо поддающийся медикаментозной терапии;

— нарастающее многоводие;

— нарушение жизнедеятельности плода, обусловленное декомпенсацией сахарного диабета или другими причинами, при наличии готовности родовых путей к родам;

— повторные гипогликемии на фоне быстрого падения потребности в инсулине (особенно после 35 нед беременности).

II. Оперативное родоразрешение

А. *Экстренные показания к производству кесарского сечения*

Особенности течения сахарного диабета:

— нарастание явлений ангиоретинопатии у беременных с СД, проявляющееся в виде свежих множественных кровоизлияний в глазное дно на любом сроке беременности;

— нарастание явлений интеркапиллярного гломерулосклероза (особенно при наличии позднего токсикоза при любом сроке беременности), и тем более появление почечной недостаточности.

Акушерские показания:

— нарушение жизнедеятельности плода при сроках беременности не менее 35-37 нед — прогрессирующая гипоксия плода при отсутствии условий для быстрого родоразрешения при тяжелых степенях диабета, или отягощенном акушерском анамнезе (необходимо исключить видимые уродства плода);

— кровотечения при беременности, обусловленные предлежанием плаценты или отслойкой нормально расположенной плаценты.

Б. *Плановое кесарское сечение*

— поперечное или косое положение плода;

— тазовое предлежание крупного плода;

— узкий таз, крупный плод;

— предлежание плаценты или преждевременная отслойка нормально расположенной или низко прикрепленной плаценты;

— рубец на матке;

— первородящие старшего возраста;

— рубцовые изменения влагалища и шейки матки;

— множественная миома матки;

Частота кесарских сечений при СД велика и имеет тенденцию к возрастанию. По данным Е.Педерсена (1979), она повысилась с 11% в 1949-1955 гг. до 32% в 1956-1959 гг. и до 50% в более поздние годы. Возрастание частоты операций произошло в Литве: 12,8% в 1968-1974 гг. и 26% в 1974-1977 гг.

По данным В.Н.Зубкова (1984), в г.Ростове-на-Дону частота кесарских сечений при ИЗСД составляет 44,4%. Сходные данные приводят польские авторы — 42,1%, американские — 52%. Дж.Браун, Г.Диксон (1982) считают, что при наличии сосудистых осложнений СД, особенно при недоношенной беременности, родоразрешение возможно только путем кесарского сечения.

Наблюдения М.А.Ярцевой (1989) показывают, что при многоводии у беременных с СД значительно чаще приходится прибегать к кесарскому сечению. Почти с одинаковой частотой производится плановая операция при сочетании ИЗСД, ИНСД и многоводия.

Подсчет частоты кесарских сечений за длительный период времени в ИАГ им.Д.О.Отта РАМН показал, что при большой давности заболевания СД она составила 32%, а при небольшой — 14% [Уголева С.В. и др., 1982]. Частота кесарских сечений за последний период возросла в 1,5-2,5 раза. Если количество плановых операций в течение 30 лет сохранялось приблизительно на одном уровне — 11-13%, то за последние 4 года частота их удвоилась (26% — при общем проценте 45). Обращает на себя внимание, что половина беременных родоразрешалась до 37 нед, т.е. имели место преждевременные роды.

Анализ этих показателей с учетом типа сахарного диабета за последний период (1986-1989) показал следующее. При ИЗСД лишь в 34,5% роды происходят через естественные родовые пути, а плановое кесарское сечение производится в 42,5%. При ИНСД эти цифры иные — роды спонтанные происходят у 60%, а плановое кесарское сечение производится почти в 2 раза реже (22%). При СД беременных получены цифры, близкие к этим: через естественные родовые пути роды происходят в 70%, а плановое кесарское сечение призводится в 16%.

Переход к более раннему родоразрешению при СД, особенно при ИЗСД, объясняется резким утяжелением больных и возникающей срочной необходимостью родоразрешения. Анализ показаний к нему выявил следующее. При ИЗСД показанием к кесарскому сечению у 1/2 беременных было нарушение жизнедеятельности плода, у 1/3 — затянувшийся поздний токсикоз беременных, у каждой четвертой женщины беременность прерывалась из-за

ретинопатии (нередко со свежими кровоизлияниями в сетчатку глаза), в основном, в сроки 35-36 нед. Акушерская патология (рубец на матке, преждевременная отслойка плаценты, тазовые прележания, крупный плод) были значительно реже — в 13,6%, у каждой шестой.

При ИНСД почти у всех показанием к досрочному прерыванию беременности было нарушение жизнедеятельности плода. В половине случаев имелся затянувшийся ПТБ.

При сахарном диабете беременных показанием к вызыванию родовой деятельности было, в основном, или нарушение жизнедеятельности плода, или наличие акушерских показаний (рубец на матке, тазовое предлежание, крупный плод). Поздний токсикоз встречался в 4 раза реже.

При выборе способа и времени родоразрешения у женщин, больных СД, следует использовать те методы, которые обеспечивают довольно быстрое и максимально бережное родоразрешение плода. Наша тактика представлена на схемах 1, 2, 3.

При досрочном прерывании беременности очень важна подготовка к родам, тем более, что при СД биологическая готовность материнского организма к родам запаздыват, часто из-за недостаточной компенсации СД [Беккер С.М., Кошелева Н.Г. и др., 1977].

Запоздалым формированием готовности организма беременной с СД к родам, замедленным созреванием сурфактанта легких и физиологической незрелостью плода в значительной степени объясняется частое отсутствие эффекта от родовозбуждения у этих женщин и большая частота дыхательных расстройств у новорожденных. Учитывая, что у каждой 3-й — 4-й беременной с СД приходится прибегать к досрочному прерыванию беременности, целесообразно с 35-36 нед начинать подготовку к родам. С этой целью применяются различные методы: эстрогены, витамины, спазмолитики, иглорефлексотерапия, гальванизация головы по С.Н.Давыдову, капельное введение сигетина (1% раствор 10-20 мл в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида), простагландины и др. В нашей клинике в последние годы разработан высокоэффективный метод подготовки беременных с СД к родам, приводящий к развитию спонтанной родовой деятельности [Аржанова О.Н., Ковалева Т.Г., 1991].

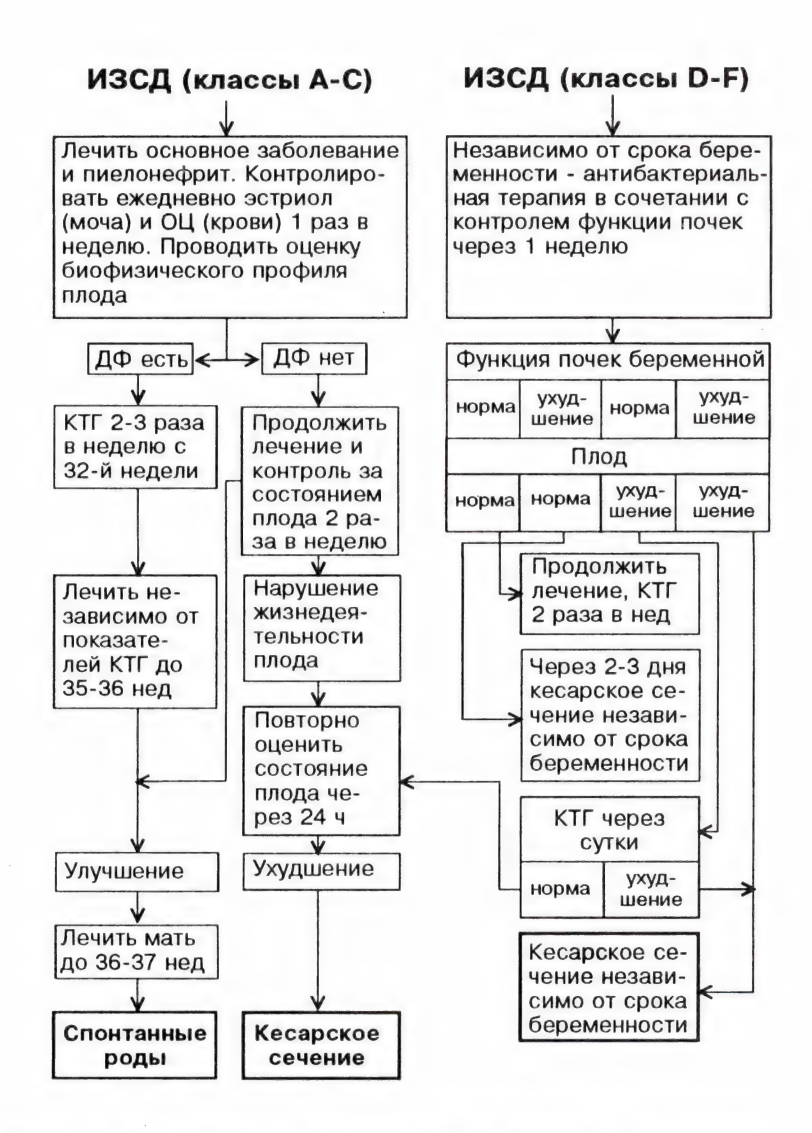


Схема 1. Тактика ведения беременности при обострении пиелонефрита

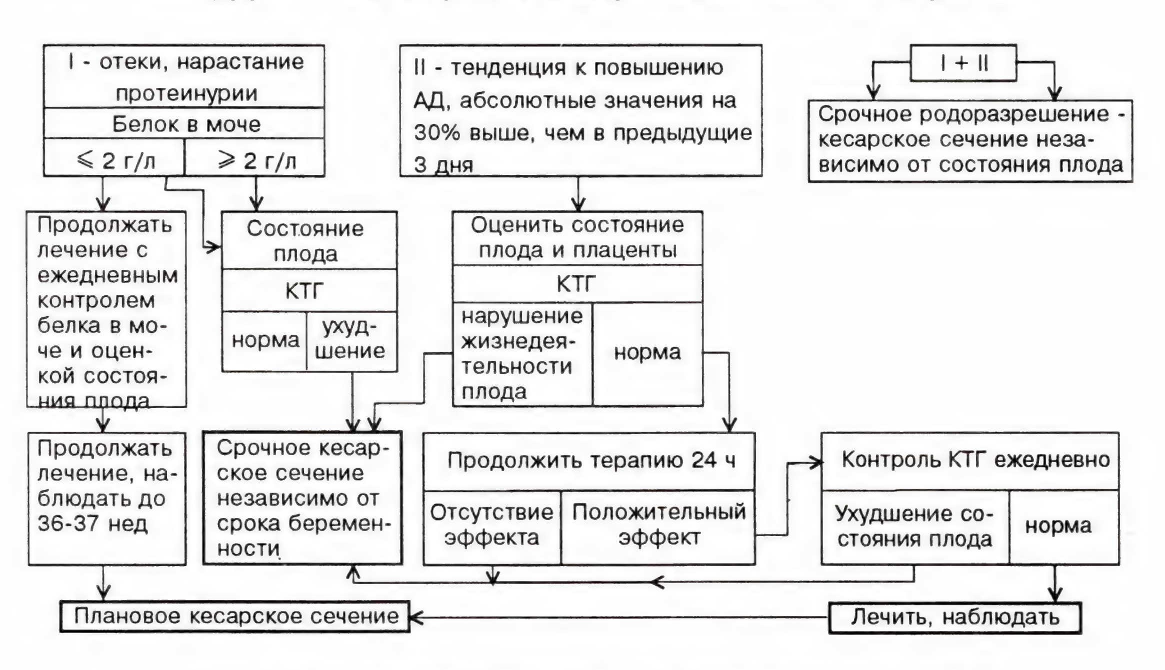


Схема 2. Тактика ведения беременности при обострении позднего токсикоза

Схема 3. Тактика ведения беременных при появлении свежих кровоизлияний на глазном дне

Подготовка к родам начинается с применения спазмолитиков и эстрогенов, затем дополняется инфузиями сигетина (100-200 мг) с изотоническим раствором натрия хлорида. Если родовая деятельность не развивалась, подготовка к родам дополнялась применением губки с энзапростом (5 мг) в задний свод влагалища в течение 5-7 дней. Роды протекали в умеренном темпе, продолжительность их в среднем составила у первородящих — 11 ч 35 мин, у повторнородящих — 8 ч 15 мин. Все дети родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по Апгар 8-7 баллов, 3 ребенка родились в легкой асфиксии с оценкой по Апгар 6 баллов. Мертворождений не было.

Таким образом, последовательная подготовка беременных с СД к родам, включающая эстрогены, спазмолитики, внутривенные инфузии сигетина и местное применение простагландинов, способствовала появлению спонтанной родовой деятельности у 93,3% больных. Это позволило значительно снизить частоту медикаментозного родовозбуждения, затянувшихся родов, уменьшить процент гипоксии в родах и родоразрешить беременных с СД в оптимальные сроки — 36-37 нед беременности.

Особенности течения и ведения родов

У женщин, страдающих СД, характер течения родов и их исход зависят от ряда обстоятельств: компенсация и тип СД, осложненное течение беременности (поздний токсикоз беременных, многоводие), крупные размеры плода, урогенитальная инфекция, анемия, сопутствующие экстрагенитальные заболевания и пр.

В процессе родового акта наиболее часто у рожениц при СД наблюдается несвоевременное излитие околоплодных вод (НОВ), отсутствие биологической готовности к родам к началу появления регулярных схваток, а также различного рода аномалии родовой деятельности, при этом преобладают первичная и вторичная слабость родовой деятельности, обостряется ПТБ. Кроме того, в связи с наличием крупных размеров плода в родах возникает диспропорция между размерами таза и размерами плода, увеличивается травматизм мягких родоых путей. В связи со значительной функциональной незрелостью плода, в родах нередко возникают симптомы угрожающей и начавшейся асфиксии. Осложненное течение второго периода родов в виде слабости потуг, затрудненного рождения плечевого пояса предрасполагает к повышению родового

травматизма плода: внутричерепные кровоизлияния, парезы периферических нервов и переломы костей.

Частота НОВ на всю популяцию составляет 12-20% [Мучиев Г.С., Фролова О.Г., 1979]. У больных СД беременных она значительно повышается при наличии урогенитальной инфекции, многоводия, крупного плода, которые могут за счет резкого перерастяжения матки вести к несостоятельности внутреннего зева. При ИЗСД НОВ составляет 40%, причем при детском СД оно наблюдается более, чем у половины, при юношеском СД — у каждой третьей, и при диабете взрослых — у каждой четвертой [Зубков В.Н., 1984].

Скудные компенсаторные и энергетические резервы у больных с декомпенсированным или субкомпенсированном СД быстро истощаются в родах и приводят к слабости родовой деятельности, которая часто бывает при декомпенсированном СД. Этому способствует недостаточная готовность родовых путей к родам, перерастяжение матки, нарушение нормального соотношения стероидных гормонов. НОВ при ИЗСД — 21,8%, при ИНСД — 29,4% при СДБ — 29,4% [Шлессингер Я.Л., 1986].

Нередко из-за слабости родовой деятельности приходится прибегать к оперативному родоразрешению.

Очень часто при родоразрешении через естественные родовые пути наступает затрудненное выведение плечиков плода (дистоция).

При ведении родов через естественные родовые пути особое внимание следует придавать профилактике первичной и вторичной слабости родовой деятельности, а также тактике ведения родов в периоде изгнания. Нередко слабость родовой деятельности во втором периоде родов является следствием или продолжением недостаточности схваток в периоде раскрытия. Поэтому при малейшей тенденции к ослаблению потуг необходимо своевременно назначать окситотические средства.

В то же время очень важно не прибегать к форсированному выведению головки плода. Это связано с тем обстоятельством, что у детей с. типичными проявлениями диабетической фетопатии сравнительно небольшая головка рождается легко, а обширный плечевой пояс с трудом совершает поворот. Вызванные этим значительные затруднения при рождении плечиков часто приводят к тяжелой травме ребенка или даже его гибели. Поэтому, чем ниже опустятся плечики плода до рождения головки, тем благоприятнее исход родов для плода и новорожденного. В случае затруднения

при рождении плечевого пояса без промедления, лучше в условиях эпизиотомии, идти на освобождение задней ручки, даже с опасностью ее травмы, чем безрезультатно пытаться извлечь плод за головку. Тактику ведения родов при затруднении выведения плечиков подробно разбирают в обзорной статье Е.А.Чернуха, А.М.Пряхин (1991).

При решении вопроса о необходимости родостимуляции рекомендуется исходить из положения о том, что средняя продолжительность родов должна быть у первородящих не более 10-12 ч, у повторнородящих — 9 часов. Эти данные следует учитывать при оценке темпа родов. Помимо учета их длительности, частоты, продолжительности и интенсивности схваток, целесообразно по мере надобности контролировать темп родов данными вагинального исследования, даже иногда при кажущейся удовлетворительной родовой деятельности.

При наличии биологической готовности организма беременной женщины к родам и многоводии, ПТБ родовозбуждение надо начинать со вскрытия плодного пузыря.

При несвоевременном излитии околоплодных вод, а также при родовозбуждении со вскрытием плодного пузыря сразу начинается лечение антибиотиками (ампициллин по 500 тыс. ед. через 4 ч внутримышечно или внутривенно, или эритромицин по 500 тыс. каждые 6 ч). Выбор антибиотиков определяется флорой, которая была обнаружена в половых органах перед родами или в родах.

При безводном периоде 6 и более часов и недостаточной родовой деятельности необходимо ставить вопрос о родоразрешении путем кесарского сечения, так как больные СД и их плоды легко подвержены инфицированию в результате сниженного иммунитета и высокой частоты УГИ.

Для родовозбуждения или родостимуляции могут применяться различные схемы. В последнее время широко применяется капельное введение окситоцина или простагландина (ПГ) $F_{2\alpha}$, а также их сочетание по общепринятым схемам [Новикова З.В. и др., 1976; Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г., 1988; Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1989 и др.]. Длительность введения раствора определяется характером родовой деятельности и реакцией на них роженицы и плода.

Целесообразно использовать предложения Г.М.Савельевой, М.В.Федоровой (1971), которые рекомендуют перед введением ок-

ситоцина провести внутривенное вливание 150 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната или 100 мг кокарбоксилазы.

Однако перед назначением этих препаратов надо оценить размеры плода и при крупном плоде, а также при многоводии (до вскрытия плодного пузыря) и при нарушении жизнедеятельности плода введение окситоцина и ПГ $F_{2\alpha}$ не применять. Если они используются, то необходимо внимательно наблюдать за тонусом матки, передозировка ведет к длительному и частому сокращению ее, что пагубно отражается на состоянии плода. Введение этих препаратов необходимо сочетать с назначением спазмолитиков, спазмоанальгетиков. С целью усиления спазмолитического эффекта родостимулирующие средства можно применять с неингаляционными стероидными наркотиками и транквилизаторами. Из группы спазмолитиков миотропного действия (центральный холинолитик) наиболее эффективен спазмолитин в дозе 100 мг внутрь. Общая доза спазмолитина на протяжении родов 400 мг внутрь. Одновременно со спазмолитином применяется раствор ганглерона в дозе 30-60 мг (1,5% раствор 2-4 мл внутривенно на 20 мл изотонического раствора).

При осложненном течении родового акта в связи с тем, что влагалищный способ родоразрешения зачастую ведет к повышенной интранатальной и постнатальной гибели детей, целесообразно расширять показания к операции кесарского сечения у данного контингента рожениц [Абрамченко В.В., 1985].

При спонтанном возникновении родовой деятельности рекомендуется роды заканчивать операцией кесарского сечения в тех случаях, когда имеется:

— слабость родовой деятельности;

— нарастающий безводный период (свыше 6 ч);

— нарастание симптомов позднего токсикоза;

— прогрессирующие симптомы нарушения жизнедеятельности плода (по данным КТГ);

— симптомы начавшейся асфиксии плода (изменение характера сердцебиения плода, воды окрашенные меконием и др.);

— крупный плод и другие акушерские осложнения.

У больных ИЗСД в последовом и раннем послеродовом периодах возможна повышенная кровопотеря [Зубков В.Н., 1984]. Однако, И.М. Грязнова, В.Г. Второва (1985), Я.Л. Шлессингер (1986) этого не наблюдали.

У рожениц с СД важно использовать адекватное анестезиологическое пособие. Е.А.Ланцев (1980, 1985) считает наилучшим средством при неосложненном течении родов при СД закись азота в сочетании с пипольфеном или димедролом. Хороший эффект оказывает нейролептоаналгезия (фентанил в сочетании с дроперидолом).

При наличии у рожениц с СД нефропатии, аномалий родовой деятельности показано применение фторотана методом аутоанальгезии.

При наиболее тяжелых формах СД и наличии осложнений беременности и родов целесообразна длительная перидуральная анестезия. Она показана также при абдоминальном родоразрешении в случаях недоношенной беременности, внутриутробной гипоксии плода, нефропатии. Перед операцией назначаются холинолитики (атропин или метацин), вводный наркоз осуществляется с помощью виадрила, а для мышечной релаксации используются деполяризующие мышечные миорелаксанты — листенон, миорелаксин, дитилин [Ланцев Е.А., 1980].

При ведении родов необходимо присутствие эндокринолога для определения инсулинотерапии на основании систематического контроля за уровнем гликемии каждые 2-3 ч. Тактика инсулинотерапии должна носить индивидуальный характер, не допускающий развития у роженицы гипо- и гипергликемических состояний.

Как и при беременности, во время родов применяется диетотерапия — столы 9 и 9а.

При ведении родов у больных сахарным диабетом необходимо учитывать данные, полученные в ИАГ им. Д.О.Отта РАМН Шлессингером Я.Л. (1986). Оказалось, что при уровне глюкозы в крови ниже 5 ммоль/л отмечается наибольшая частота слабости родовой деятельности (54,4%) и асфиксии новорожденных (68,1%). А при уровне гликемии от 5,5 ммоль/л до 8,8 ммоль/л эти показатели наименьшие: первый 21,8% и второй 6,2%. При возрастании уровня глюкозы в крови свыше 8,8 ммоль/л частота асфиксии новорожденных увеличивается до 33,3%, а слабости родовой деятельности — до 11,1%.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ

Клиническим признаком неблагоприятного влияния сахарного диабета матери на плод является наличие у новорожденных симптомокомплекса так называемой диабетической фетопатии, сущность которой состоит в сочетании усиленного роста массы тела и некоторых органов плода (печени, сердца, селезенки) с замедленным развитием функциональных систем. Дети выглядят не только ожиревшими и пастозными, но имеют характерный кушингоидный тип и некоторую диспропорцию телосложения. При длинном туловище нижние конечности кажутся короткими, а головка (особенно ее мозговая часть) — маленькой. Лицо округлой формы ("лунообразное"), с полными выступающими щеками, из-за чего глаза кажутся запавшими, а нос — маленьким. Окружность головы меньше окружности груди, шея короткая и создается впечатление, что головка сидит прямо на широких плечах. На голове сильно развит волосяной покров, имеется темный пушок на ушных раковинах, плечах, иногда на спине. Кожа тонкая и блестящая, ярко-красного или багрового оттенка, часто имеется цианоз стоп, кистей, носогубного треугольника. Иногда на лице видны мелкоточечные кровоизлияния. Живот большой, участвует в акте дыхания. Мышечнй тонус снижен и поэтому слабее выражена характерная для новорожденных детей сгибательная гипертония. Наряду с внешними признаками имеются изменения со стороны внутренних органов, главным образом, увеличение размеров сердца и печени.

Однако далеко не у всех детей больных матерей внешние признаки диабетической фетопатии бывают выражены в одинаковой степени. У одних они бросаются в глаза уже при первом осмотре

ребенка, у других имеются лишь отдельные из них (например, только избыточная масса тела), у третьих внешние признаки могут отсутствовать. Чаще всего отчетливые признаки диабетической фетопатии наблюдаются у недоношенных детей, так как преждевременное прерывание беременности, как правило, связано с тяжестью заболевания матери и неблагоприятным влиянием на плод его осложнений.

Вместе с тем, у детей женщин, имеющих тяжелые сосудистые осложнения сахарного диабета и нарушение маточно-плацентарного кровообращения в связи с присоединившимся поздним токсикозом, макросомия нередко отсутствует. Масса тела ребенка может соответствовать его гестационному возрасту или даже отставать от положенной к данному сроку. Однако остальные внешние признаки диабетической фетопатии, как правило, сохраняются. Кроме того, у таких детей отмечается особенно значительное снижение мышечного тонуса, двигательной активности и физиологических рефлексов новорожденных. Состояние, как правило, очень тяжелое, процесс адаптации нарушен, половина из них умирает в первые часы или дни жизни.

Новорожденные дети больных СД матерей отличаются значительным разнообразием по наличию и степени выраженности внешних признаков диабетической фетопатии, по степени зрелости различных жизненно важных функциональных систем и по адаптивным возможностям в раннем постнатальном периоде жизни. Все это зависит от того, насколько глубоки были в организме матери вызванные заболеванием и осложнениями беременности гормональные нарушения, расстройства липидного, углеводного обменов и связанных с ними метаболических процессов и функций органов и систем.

Вполне естественно, что в менее благоприятных условиях внутриутробного развития находятся дети больных ИЗСД женщин, но даже при сахарном диабете беременных там, где отмечалась запоздалая диагностика заболевания, у новорожденных можно наблюдать выраженную макросомию и другие проявления диабетической фетопатии.

Данные литературы о частоте этого осложнения внутриутробного развития плода противоречивы. В 60-70-е годы частота диабетической фетопатии, по данным авторов, составляла 5,7%-42% [Второва В.Г. и др., 1974; Полякова Г.П., 1979, Farquar I.W., 1959; Hickkala H., Koshenoja M., 1961; Martin N., 1962; Bernathova M.,

Znamenacek S., 1964; 1971]. Однако в связи с организацией специализированных центров и акушерских отделений для больных сахарным диабетом беременных и совершенствованием методов контроля заболевания частота тяжелых форм ДФ значительно снизилась. Большинство зарубежных исследователей упоминают лишь о макросомии и возможных метаболических нарушениях в раннем неонатальном периоде: гипогликемии, гипокальцемии, гипербилирубинемии. При анализе собственных наблюдений за 430 новорожденными детьми, прошедшими через отделение новорожденных ИАГ им Д.О. Отта РАМН за период с 1970-81 гг., Г.П. Полякова отметила, что внешние признаки ДФ в сочетании с выраженным отставанием морфо-функционального созревания ЦНС, сердечно-сосудистой и других систем имелись у 49% детей, только макросомия — у 16,5%, диабетическая фетопатия отсутствовала у 34,5% детей. Более детальный анализ показал, что частота выявления ДФ зависит от типа и тяжести сахарного диабета. Так, при ИЗСД, развившимся в детском и юношеском возрасте и отличающимся наиболее тяжелым течением с наличием сосудистых осложнений, частота ДФ составила 75,5% из 149 новорожденных, тогда как при сахарном диабете беременных, который у большинства (74 из 102) новорожденных был выявлен лишь во второй половине беременности, она не превышала 40%. В последующие годы эти показатели не претерпели существенных изменений.

Частота макросомии плода зависит от типа и степени компенсации диабета во время беременности и поэтому показатель, по данным различных авторов, колеблется от 8 до 43%, тогда как в популяции частота рождения крупных детей с массой тела более 4000 г составляет 11,4%. Даже при хорошей компенсации ИЗСД во время беременности (колебания уровня сахара в крови не превышали 5,5-7,7 ммоль/л) макросомия была выявлена у 43% из 127 детей от женщин, среди которых 106 относились к классам В-Д (по Уайт), 21 - к R и F [Miller J., et. al., 1989].

Анализ нашего материала показал, что среди 427 новорожденных больных матерей, прошедших через отделение за 1985-89 гг., при наличии у матери ИЗСД макросомия плода имелась у 74%, а у 16% масса тела была ниже положенной для гестационного возраста, при ИНСД соответственно у 40,5% и 5% детей, а при сахарном диабете беременных у 58% имелась макросомия, а у остальных масса тела соответствовала возрасту.

Г.П. Полякова показала, что число крупных детей, масса тела которых превышает 4500 г, составляет 9% среди 430 детей больных

матерей. Обращает внимание тот факт, что из 40 крупных детей только 13 были доношенными, что к числу всех доношенных составило 11,3%. Этот процент значительно ниже, чем ранее приводимый Барановым В.Г. и соавт. — 28,6% (1968 г.). Среди 430 детей, родившихся за период 1955-80, массу тела 4000,0 г и более имели 28,6% детей.

В последние годы частота рождения детей "гигантов" у больных сахарным диабетом женщин стала более редким явлением, очевидно, в результате более строгого контроля за течением сахарного диабета во время беременности.

Некоторые авторы считают, что у женщин, больных сахарным диабетом, до 28 нед беременности нарастание массы тела плода существенно не отличается от того, что отмечается у здоровых беременных женщин, а затем идет быстрый прирост, и к моменту рождения масса плода превышает должную, в среднем, на 500 г [Osler M., 1960].

Г.П. Полякова (1971) отметила, что наибольшая интенсивность прироста массы тела плода больной матери наблюдается до 36 нед беременности, тогда как в последние две недели увеличение массы тела идет уже более медленными темпами. Поэтому у менее зрелых плодов масса тела превышает должную в большей степени, чем у доношенных детей.

Мы провели оценку роста, массы тела и соотношения масса тела/длина у 585 детей больных матерей, прошедших через отделение новорожденных ИАГ им. Д.О. Отта РАМН за период 1980-89 гг. У матерей 344 детей был ИЗСД, у 206 — ИНСД и у 115 —сахарный диабет беременных. Для оценки были использованы центильные таблицы К.Полячека и Г.М. Дементьевой (1981 г.), которые сопоставимы с соответсвующими таблицами Brenner и соавт (1976 г.). Оказалось, что с массой тела значительно ниже относительно средних величин для данного гестационного возраста наиболее часто рождались дети на 28-34 нед беременности при ИЗСД, что связано было с тяжелым течением заболевания, прогрессированием сосудистых осложнений и присоединением позднего токсикоза. У 50% детей этой же группы высокая масса тела относительно средних величин наблюдалась уже начиная со срока беременности 28-32 нед, а на 36 нед таких детей было почти 90% (табл 7).

Что касается массы тела детей, у матерей которых был инсулиннезависимый сахарный диабет или сахарный диабет беременных, то максимальное число детей со значительным ее превышением также приходилось на сроки беременности 35-36 нед. Отста-

вание массы тела от положенной к сроку наблюдалось преимущественно у доношенных детей.

Такая же закономерность обнаруживается и в распределении детей при анализе соответствия роста положенному для данного гестационного возраста ребенка (табл. 8).

Таблица 7

Частота (в %) рождения детей, масса тела которых была значительно меньше (< 10‰) или больше (> 90‰) положенной для данного гестационного возраста

Гестационный возраст (недели)	Масса тела					
	< 10‰			> 90‰		
	Тип диабета					
	ИЗСД	ИНСД	СДБ	ИЗСД	ИНСД	СДБ
28-32	30.0	—	—	50.0	—	—
33-34	9.0	6.4	—	76.0	80.0	25.0
35	4.0	5.0	—	66.0	70.0	80.0
36	1.2	3.0	—	89.8	86.0	70.0
37-38	5.3	10.0	—	61.4	56.0	60.0
39-40	5.0	7.6	7.3	47.5	39.7	60.0

Таблица 8

Частота (в %) рождения детей, рост которых был значительно меньше (< 10‰) или больше (> 90‰) положенного для данного гестационного возраста

Гестационный возраст (недели)	Длина тела					
	< 10‰			> 90‰		
	Тип диабета					
	ИЗСД	ИНСД	СДБ	ИЗСД	ИНСД	СДБ
28-32	23.5	—	—	18.0	—	—
33-34	6.6	10.0	—	62.2	71.0	30.0
35	6.0	10.0	—	72.0	75.0	80.0
36	3.0	3.0	—	80.0	83.0	70.0
37-38	4.3	4.6	—	64.5	71.0	67.0
39-40	7.5	10.3	9.1	50.0	47.4	58.2

Несоответствие массы тела длине новорожденного также более часто наблюдается у недоношенных детей, 39% которых при ИЗСД матери на 28-34 нед рождаются гипотрофичными. Высок процент гипотрофичных детей на 34 нед беременности среди новорожденных, матери которых имели ИНСД или сахарный диабет беременных. Чем больше срок беременности, тем выше частота рождения со значительным избытком массы для данной длины тела у детей при ИЗСД матери, тогда как при других типах сахарного диабета число детей с избытком массы для данной длины существенно возрастает к 35-36 нед. Таким образом, у большинства детей больных матерей наблюдается не только избыточное увеличение массы тела, но и ускоренный рост в период с 32 по 36-ю нед внутриутробного развития.

В литературе имеются указания как на ускоренное развитие костной системы плодов больных матерей, так и на замедленное с запозданием появление точек окостенения в эпифизе бедренных костей [Романова Е.П., 1961; Martin N., 1969; Mannkofe H., 1960]. Вероятно, эти особенности связаны с тяжестью сахарного диабета матери.

При сопоставлении с гестационным возрастом данных о выраженности точек окостенения, полученных в результате ренгенологического обследования 30 новорожденных больных диабетом матерей, было установлено, что костный возраст, как правило, соответствовал срокам внутриутробного развития независимо от массы тела при рождении [Полякова Г.П., Тихонов В.А., 1973].

Крупные плоды по состоянию скелета не представлялись более зрелыми, чем дети, имевшие нормальную массу тела. Лишь у отдельных детей была отмечена тенденция к более позднему появлению точки окостенения в кубовидной кости. Обращает внимание наличие почти у половины из числа обследованных детей узких поперечных полосок разрежения в метафизах костей, четко отграниченных от зоны предварительного обызвествления. Эти полоски остеопороза имелись главным образом в дистальном отделе большеберцовой кости и, по мнению авторов, являлись следствием трофических и, возможно, гормональных нарушений [Полякова Г.П., Тихонов В.А., 1972]. Таким образом, результаты рентгенологического обследования костной системы свидетельствуют о том, что несмотря на ускоренный рост, зрелость костной системы плода соответствует сроку его внутриутробного развития.

Анализируя зависимость между ростом и массой тела плодов, матери которых по заболеванию относились к различным классам по Уайт, Е. Педерсон (1979) выяснил, что по мере утяжеления диабета и увеличения его продолжительности, а также при присоединении позднего токсикоза, наблюдается понижение весо-ростовых показателей от класса А к классу F. Избыточный вес плода в классах А-Д по Уайт, составлял 100-250,0 г, тогда как в классе F у новорожденных наблюдался недостаток веса.

Установлено, что чрезмерная масса тела возникает из-за большого количества жира. Если у доношенных детей здоровых матерей жир составляет 16% от массы тела, то у детей, рожденных матерями, больными сахарным диабетом, содержание жира в теле увеличивается до 20,8% и более. Проводя прямые измерения складок жира и определение толщины жирового слоя рентгенологическим методом Ослер [Osler M., 1965] показал, что подкожно-жировая клетчатка у детей больных матерей на 40% больше, чем у новорожденных здоровых матерей. Толщина костей и мышечной ткани у них не отличается от соответствующих показателей у детей здоровых матерей с таким же гестационным возрастом.

Увеличение веса органов (в первую очередь сердца, надпочечников, затем печени и почек) часто соответствует нарастанию массы тела. В сердце отмечается увеличение как ядер, так и саркоплазмы мышечных волокон, в печени — увеличение массы цитоплазмы в отдельных паренхиматозных клетках и большое количество кроветворной ткани. Гипертрофия надпочечников обясняется увеличенной зародышевой зоной коры надпочечников, где наблюдается увеличение как ядер, так и объема цитоплазмы. Особенно значительные изменения претерпевает островковый аппарат поджелудочной железы, где увеличивается не только объем островков, но размеры ядер β-клеток, что тесно взаимосвязано с динамикой гликемии у матери во время беременности.

Некоторые исследователи отмечают также разрастание эозинофильных инфильтратов в интерстициальной ткани поджелудочной железы и интерстициальный фиброз. Помимо гипертрофии островкового аппарата поджелудочной железы отмечена повышенная активность ядер в клетках надпочечников, гипофиза и паращитовидной железы, хотя гипертрофии этих желез так же, как и щитовидной железы, не наблюдается [Driscoll S.G., 1965].

Вместе с гипертрофией одних органов отмечается уменьшение массы других — мозга и тимуса. Таким образом, для детей больных

сахарным диабетом женщин характерна дисгармония размеров и структуры внутренних органов тем более выраженная, чем тяжелее заболевание.

Причины ускоренного роста длины и массы тела плодов у матерей, больных сахарным диабетом, широко обсуждаются в литературе.

Согласно гипотезе Ю. Педерсена, макросомия плода связана с гипертрофией β-клеток его поджелудочной железы и гиперинсулинизмом, возникающим в ответ на постоянное избыточное поступление к плоду глюкозы. Подтверждением этого положения служат данные о наличии положительной корреляции между массой тела и содержанием в околоплодных водах и в крови плода иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида, а также сообщения о снижении частоты макросомии при компенсации сахарного диабета матери с 28 нед беременности. Однако даже при четком контроле сахарного диабета с самых ранних сроков беременности макросомия выявлялась у 28% детей больных ИЗСД матерей [Leveno K. et. al., 1979]. Исследования, проведенные в ИАГ им Д.О. Отта РАМН Камиловой М.Я. с соавт (1984) у женщин с сахарным диабетом беременных, показали, что средняя масса новорожденных была наиболее высокой в группе беременных с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе и в группе женщин с диабетом беременных, имеющих ожирение. При соблюдении гипокалорийной диеты беременными с ожирением отмечалась тенденция к уменьшению массы тела новорожденных. Очевидно, изменения липидного обмена в организме матери при ожирении тоже играют важную роль в развитии макросомии плода.

Усилению липогенеза у плода может способствовать не только глюкоза, но и вещества, накапливающиеся в организме матери при развитии у нее кетоацидоза — кетоновые тела, свободные жирные кислоты, которые, проникая через плаценту к плоду, существенно влияют на его метаболизм. Подобная возможность показана в эксперименте.

До 28-ой нед беременности плод не способен синтезировать значительные количества жирных кислот, и, вероятно, получает их от матери. В этот период у него не происходит заметных отложений жира, но в течение последнего триместра беременности в теле плода значительно увеличивается количество жира не только за счет увеличения размеров жировых клеток, но и резкого возрастания их числа [Клиорин А.И., 1989]. Было показано, что избы-

точное питание в этот сравнительно непродолжительный период онтогенеза, когда идет увеличение жировых клеток, может привести к развитию ожирения. Автор полагает, что макросомия, обнаруживаемая у новорожденных при сахарном диабете матери, связана с усилением продукции у плода соматотропного гормона в ответ на колебания сахара с периодами гипогликемии. СТГ, увеличивая клеточную пролиферацию различных органов, способствует росту числа жировых клеток у плода и новорожденного, предрасполагая к развитию ожирения. Оказалось, что в шестимесячном возрасте такие дети больных диабетом матерей имеют относительный избыток адипоцитов, и у многих из них развивается клиническая картина ожирения [Клиорин А.И., 1989].

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что при умеренной гипергликемии у плода может усиливаться секреция гормона роста, действующего на клетки преимущественно через стимуляцию инсулиноподобных факторов роста — соматомединов.

Соматомедины, или инсулиноподобные факторы роста (ИПФР), относятся к пептидам, гомологам проинсулина и обладают митогенным и инсулиноподобным влиянием на ткани плода. Они обнаруживаются на ранних стадиях внутриутробного развития и активны у плода уже во II триместре беременности, когда гормон роста еще не активен. Печень является главным местом синтеза соматомединов. Кроме того, они могут синтезироваться в поджелудочной железе, почках, фибробластах, костях, хрящах и других тканях плода. На клеточных мембранах имеются рецепторы к соматомединам, подобные рецепторам к инсулину, они выявляются с 15 нед беременности. Соматомедины могут усиливать рост скелета, а в жировой ткани, в сердечной и скелетной мышцах стимулируют транспорт, поглощение глюкозы и ее дальнейший метаболизм [Miluer R.D.G., 1987, Preece M.A., 1987]. Выделение и активность соматомединов существенно возрастают при увеличении поступления к плоду питательных веществ (глюкозы, аминокислот и т.д.).

Показано, что в процессе выработки соматомединов существенную роль играет не только гормон роста, но и инсулин, который может повышать чувствительность рецепторов к ним. Плацентарный лактоген также может усиливать секрецию соматомединов тканями плода. Выделение плацентарного лактогена трофобластом, стимулируемое инсулином, приводит к увеличению его кон-

центрации у плода. Показано, что ПЛ может взаимодействовать не только со специфическими рецепторами к гормону роста и пролактину, и оказывать стимулирующее влияние как на рост и анаболические процессы в тканях плода, так и на рост β-клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина.

Исследования, проведенные в ИАГ им. Д.О. Отта РАМН Г.Д.Купцовым (1988), показали, что содержание плацентарного лактогена в сыворотке крови больных сахарным диабетом беременных особенно резко превышает нормальный уровень на 28-32 и 34-36 нед беременности, причем, имеется положительная корреляция между содержанием гормона и массой тела новорожденных детей.

Таким образом, можно полагать, что нарушение углеводного обмена у больной диабетом женщины уже на ранних сроках беременности ведет к усилению секреции анаболических гормонов, в частности, гормона роста, и активации инсулиноподобных факторов роста, что при возрастании секреции инсулина в III триместре беременности способствует развитию макросомии плода.

ГЛАВА 6. ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, МАТЕРИ КОТОРЫХ БОЛЬНЫ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Гормональный профиль у новорожденных детей

Исследования последних лет показывают, что в развитии многосторонних гормональных нарушений в единой функциональной системе мать — плацента — плод при заболевании матери сахарным диабетом особое значение имеет степень компенсации относительной или абсолютной недостаточности инсулина у беременной женщины, что определяет глубину расстройств углеводного, жирового и белкового обмена и вторично влияет на становление гормонального и метаболического статуса плода и новорожденного. Об изменении последнего судят на основании исследований содержания гормонов в пуповинной крови, отражающего сложившиеся у внутриутробного плода гормональные взаимоотношения.

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии у новорожденных больных сахарным диабетом женщин выраженного гиперинсулинизма. Известно, что *инсулин* не проходит через плаценту. При нормально протекающей беременности синтез его в β-клетках островков поджелудочной железы начинается на 8-10 нед внутриутробного развития, а в плазме крови он обнаруживается уже у 12-недельного плода. На 17 нед беременности относительно высокая концентрация инсулина определяется в околоплодных водах. Концентрация инсулина в плазме плода особенно резко возрастает во второй половине внутриутробного развития и у новорожденного ребенка его уровень превышает таковой у взрослого человека. Рецепторы к инсулину обнаруживаются в тканях плода на 15-й нед беременности, их число возрастает до 25 нед, после чего отмечается увеличение их сродства (реактивности) к

инсулину, что способствует лучшему захвату гормона. Так, моноциты пуповинной крови связывают инсулин в 5 раз сильнее, чем моноциты взрослого человека. Однако, несмотря на раннее формирование у плода способности к секреции инсулина, реакция высвобождения гормона в ответ на резкую гипергликемию формируется лишь к 28 нед внутриутробного развития. В период внутриутробного развития плода основной функцией инсулина является стимуляция роста, особенно жировой и соединительной тканей, гепатоцитов, скелетной и сердечной мышцы. Он способствует увеличению клеточных размеров путем стимуляции синтеза протеина и клеточной пролиферации, причем рост одних тканей стимулируется прямым взаимодействием инсулина с мембранными рецепторами клетки-мишени, тогда как других (например, мышечной) через освобождение инсулиноподобных факторов роста — соматомединов.

Инсулин, стимулируя поглощение жировой тканью глюкозы, интенсифицирует гликолиз, повышает скорость синтеза жирных кислот и их эстерификацию, ингибирует липазу и поэтому тормозит липолиз, вызванный гормонами, например, адреналином, глюкагоном и кортикостероидами. В мышцах он ускоряет транспорт глюкозы и K^+ в клетку, повышает синтез гликогена, транспорт жирных кислот в клетку и их эстерификацию, активирует транспорт аминокислот, что увеличивает протеосинтез и снижает протеолиз. В гепатоцитах инсулин активирует глюкокиназу и индуцирует синтез основных ферментов гликолиза, ингибирует действия адреналина и глюкагона на гликогенолиз и гликонеогенез, снижает синтез кетоновых тел, стимулирует их протеосинтез. В крови снижает концентрацию глюкозы, жирных кислот и незначительно — аминокислот.

Инсулин синтезируется в β-клетках поджелудочной железы из проинсулина, который представляет собой молекулу инсулина, “замкнутую” соединияющим С-пептидом, который делает молекулу инсулина биологически неактивной. Под действием протеолитических ферментов С-пептид отделяется от молекулы проинсулина и поступает в кровь в эквимолярных соотношениях с количеством инсулина.

У здорового новорожденного ребенка уровень инсулина в плазме резко снижается сразу после рождения и через 2-4 ч стабилизируется на очень низких значениях, сохраняемых в течение всего раннего неонатального периода. Выявлено одновременное увели-

ние уровня С-пептида, т.е. повышенный синтез инсулина сочетается с усилением его утилизации в связи с увеличением энергетических потребностей организма.

При заболевании матери сахарным диабетом, особенно при недостаточной его компенсации, в связи с гипергликемией матери в кровь плода постоянно поступает большое количество глюкозы. Это вызывает компенсаторную гипертрофию островкового аппарата поджелудочной железы, гиперплазию β-клеток, стимуляцию секреции инсулина, что сочетается с нарушением деятельности механизмов, регулирующих продукцию инсулина и его реактивность на периферии. О повышении инсулинемии у новорожденных при заболевании их матерей сахарным диабетом свидетельствуют пробы на толерантность к глюкозе. Оказывается, что после внутривенной нагрузки глюкозой снижение ее концентрации в крови детей больных матерей идет быстро, и через 60 мин ее содержание становится более низким, чем у новорожденных здоровых матерей. Считается, что толерантность к глюкозе у новорожденных детей больных диабетом матерей в 4 раза выше, чем у детей здоровых матерей. При внутривенном введении глюкозы в крови у всех детей больных диабетом матерей наблюдается повышение уровня инсулина, причем при тяжелой форме заболевания резкое увеличение содержания инсулина происходит в первые 10-12 мин, тогда как при сахарном диабете беременных кривые изменения концентрации инсулина у новорожденных детей имеют такой же характер, как и у здоровых новорожденных.

Очевидно, что при диабете матери инсулярный аппарат плода и новорожденного ребенка не только функционирует более активно, но и обладает повышенной реактивностью на действие такого физиологического раздражителя, каким является возрастание уровня глюкозы в крови [Baird J.D., Farquar J.W., 1962]. Так, отмечено значительное увеличение у новорожденных больных матерей числа и чувствительности инсулиновых рецепторов. Секреторная функция β-клеток стимулируется не только глюкозой, но также СЖК и кетоновыми телами, уровень которых в крови больных диабетом беременных превышает нормальное значение вследствие нарушений липидного обмена.

Все это способствует более высокому содержанию С-пептида и ИРИ в пуповинной крови у детей больных матерей, по сравнению с таковым у здоровых новорожденных. Обнаружено, что у детей диабетических матерей повышение содержания С-пептида сочета-

ется с макросомией и гипогликемией. Уровень С-пептида особенно высок у детей, родившихся на 30-34 нед беременности и прямо соотносится с тяжестью диабета матери. Результаты исследований, проведенных в ИАГ им. Д.О. Отта РАМН, также свидетельствуют о связи уровня С-пептида в пуповинной крови ребенка с тяжестью сахарного диабета матери и его компенсацией во время беременности [Оркодашвили Л.П. и др. 1989]. Содержание С-пептида у новорожденных детей, матери которых больны ИЗСД, всегда было достоверно выше нормы, тогда как при ИНСД и диабете беременных в ряде случаев наблюдались нормальные значения С-пептида. По данным И.М. Грязновой и В.Г. Второвой (1985), уровень ИРИ в пуповинной крови тем выше, чем больше тяжесть заболевания матери. При этом более высокий уровень ИРИ у новорожденных при декомпенсированном сахарном диабете матери может сочетаться с более высокой гликемией в их крови. В то же время другие исследователи не выявили увеличения концентрации инсулина в плазме крови и в β-клетках поджелудочной железы и даже нашли снижение его уровня в случае тяжелого плохо компенсированного диабета матери. Возможно, что при длительной гипергликемии матери и плода может, с одной стороны, наблюдаться истощение функциональных резервов β-клеток поджелудочной железы, с другой стороны, формируется десенситизация инсулиновых рецепторов, что снижает его захват и способствует относительной инсулиновой недостаточности. Показано, что у новорожденных детей более низкая, чем у взрослых, способность печени матаболизировать инсулин, в связи с чем у них низкое соотношение С-пептида и инсулина.

В первые дни после рождения уровень ИРИ и С-пептида, как и в норме, снижается, однако, при декомпенсации СД у матери это снижение происходит более медленно [Князев Ю.Я. и др., 1983].

В поддержании гомеостаза глюкозы в первые часы и дни жизни новорожденного ребенка существенную роль играет *глюкагон*-гормон, секретируемый α-клетками поджелудочной железы. Глюкагон в гепатоцитах стимулирует гликогенолиз, ингибирует синтез гликогена, стимулирует протеолиз и делает возможным использование аминокислот для целей глюконеогенеза. В жировой ткани глюкагон стимулирует липолиз, что ведет к притоку жирных кислот в печень, в которой глюкагон активирует процессы окисления и продукцию кетоновых тел. Таким образом, глюкагон

вызывает гипергликемию и влияет на обмен липидов. В α-клетках поджелудочной железы глюкагон обнаруживается уже на 8-9 нед внутриутробного развития, а на 15 нед — в плазме крови плода. У здоровых доношенных детей глюкагон в пуповинной крови содержится в тех же количествах, что и в крови матери, независимо от способа родоразрешения. В первые 1-2 час после рождения отмечается увеличение в 3-4 раза концентрации гормона в крови, что связывается с возрастанием уровня катехоламинов в родах. Второй подъем содержания глюкагона наблюдается между 1-3 днями жизни ребенка. Таким образом, отношение инсулин-глюкагон, очень высокое у плода, резко уменьшается сразу после рождения.

При СД матери, особенно при тяжелой форме, у плода отмечено уменьшение секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы, что обусловлено длительным воздействием гипергликемии. После рождения коэффициент инсулин-глюкагон изменяется медленно, причем динамика уровня глюкагона тесно связана с изменением концентрации в крови катехоламинов, которая, в свою очередь, зависит от тяжести заболевания матери и способа родоразрешения. У новорожденных, извлеченных при помощи операции кесарева сечения, при декомпенсации сахарного диабета и низком уровне катехоламинов, глюкагон резко снижается после рождения.

Поскольку рост и развитие в определенной мере зависят от *соматотропного гормона гипофиза*, обладающего контринсулярным действием и тормозящим поглощение глюкозы клетками, интересными являются исследования содержания этого гормона в крови новорожденных при заболевании матери сахарным диабетом. Известно, что СТГ оказывает сложное и многообразное воздействие на метаболизм организма, особенно на те виды обмена, которые при СД изменяются в первую очередь. Так, СТГ тормозит периферическое действие инсулина на ткани, вызывая гипергликемию, активизирует инсулиназу печени. СТГ усиливает глюкогенез из жиров, активирует липолиз жировой ткани, способствуя повышению уровня свободных жирных кислот, накоплению и окислению их в печени, что особенно важно для сохранения белков при больших энергозатратах организма. Наиболее важным является анаболическое влияние СТГ на белковый обмен и регуляцию синтеза соматомединов в тканях плода и новорожденного, определяющих нормальный рост и развитие. В норме СТГ обнаруживается в гипофизе плода уже на 7-9 нед внутриутробного развития,

его концентрация резко возрастает к 15-16 нед, после чего не изменяется до 32 нед, а затем снижается. При рождении концентрация СТГ в крови плода превышает таковую в крови матери, высоко его содержание и в околоплодных водах. При рождении естественным путем она в два раза выше, чем при извлечении с помощью операции кесарского сечения. Все это свидетельствует о наличии у доношенных плодов вполне сформировавшейся соматотропной функции гипофиза. К концу первой недели жизни уровень СТГ заметно снижается.

Относительно содержания СТГ у новорожденных, матери которых больны СД, мнения авторов разноречивы. Так, одни сообщают о высокой концентрации СТГ в крови у новорожденных больных матерей, тогда как другие указывают, что концентрация СТГ зависит от степени компенсации СД: при высоком уровне инсулина в пуповинной крови концентрация СТГ ниже, что связано с торможением секреции этого гормона гипофизом в условиях стойкой гипергликемии и гиперинсулинемии.

Проведенные в ИАГ им. Д.О.Отта РАМН исследования [Кондратович Л.М. и др., 1982] показали, что содержание соматотропного гормона в крови детей больных диабетом матерей в первые три дня отличается значительными индивидуальными колебаниями — от 0,2 до 44 нг/мл, из-за чего средняя концентрация этого гормона при рождении оказывается ниже, чем у детей здоровых матерей, и в последующие два дня она не меняется. Однако при сопосталении уровня СТГ и иммунореактивного инсулина обнаружена определенная закономерность: у детей с низким содержанием СТГ концентрация ИРИ в крови была очень высокой, она в 5-7 раз превышала аналогичный показатель у новорожденных детей здоровых матерей и, наоборот, при высоком содержании СТГ в крови, близком к уровню здоровых новорожденных, средняя концентрация ИРИ была более низкой, но все же в 2-3 раза превышала ее величины у детей здоровых матерей.

Очевидно, что при высоком синтезе инсулина поджелудочной железой синтез СТГ у плода подавляется. Такое явление возможно при неблагоприятном течении диабета матери, т.е. при его плохой компенсации. При хорошей компенсации диабета соматотропная функция гипофиза плода не угнетается, и поэтому в первые дни жизни содержание этого гормона в крови новорожденного существенно не отличается от уровня у детей здоровых матерей. Дети с относительно высоким содержанием СТГ в крови не пока-

зывали явных неврологических нарушений, у них не развивалась резкая гипогликемия, не отмечалось респираторных расстройств, но восстановление первоначальной массы тела все же шло замедленно. При низком уровне СТГ в крови почти у половины от числа детей общее состояние оценивалось как средне-тяжелое, концентрация глюкозы в крови в первые два дня составляла менее 1,7 ммоль/л, имелись неврологические нарушения, снижение массы тела шло более длительно (8-12 дней) и большинство детей не восстановили ее к 14-19 дню жизни. Можно думать, что нарушение у плода нормальных соотношений между гормонами антагонистами — инсулином и СТГ — является одним из звеньев патогенеза диабетической фетопатии.

Особый интерес привлекает состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у новорожденных детей больных матерей, поскольку ряд внешних признаков, отмеченных у новорожденных детей, указывает на возможность гиперкортицизма (кушингоидный вид). Известно, что *адрено-кортикотропный гормон* (АКТГ) не только влияет на водно-солевой обмен, но и на процессы окислительного фосфорилирования, белковый, углеводный, жировой обмены, усиливает синтез стероидов и катехоламинов. Глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников также оказывают многостороннее действие на метаболические процессы, особенно в период ранней неонатальной адаптации. Под их контролем находится жировой обмен, обмен воды и солей, они оказывают активирующее действие практически на все виды обмена веществ. Их катаболическое действие на белковый обмен сопровождается увеличением интенсивности глюкогенеза путем образования глюкозы из безазотистых продуктов дезаминированных аминокислот. Гидрокортизон способствует синтезу синальбумина, который является антагонистом инсулина, что ведет к повышению уровня глюкозы в крови. Гормоны коры надпочечников играют важную роль в регуляции адаптивных реакций плода и новорожденного. При рождении в пуповинной крови имеется высокая концентрация глюкокортикоидных гормонов, что объясняется не только сформированностью этих функций у плода, но значительным их поступлением из крови матери во время родов. Основную роль в регуляции функции коры надпочечников играет АКТГ гипофиза, который стимулирует надпочечники, ускоряя биосинтез кортикостероидов, и повышает их использование тканями.

АКТГ ничинает синтезироваться гипофизом плода с 7-10 нед внутриутробного развития, с 11-14 нед он обнаруживается в крови. Его максимльный уровень наблюдается во II триместре беременности, с пиками в 11-14, 21-24 и 32 нед, а после 34 нед уровень АКТГ снижается и далее не изменяется до конца 1-й нед жизни ребенка, оставаясь более высоким, чем у взрослых. Содержание АКТГ в плазме крови новорожденного выше, чем у матери, что указывает на высокую функциональную активность системы гипофиз-надпочечники.

Секреторная активность надпочечников плода также начинает проявляться на ранних сроках внутриутробного развития, с 12 по 37 нед происходит трехкратное ее увеличение. Периоды 15-17 нед и 27-28 нед беременности являются критическими в отношении процессов структурной дифференцировки коры надпочечников у плода. Формирование отношений по принципу обратной связи между надпочечниками и гипофизом плода особенно заметно после 27 нед беременности. *Кортизол* — основной гормон коры надпочечников глюкокортикоидного ряда впервые обнаруживается у плода на 7-8 нед беременности, и его концентрация возрастает после 30 нед. Содержание кортизола в пуповинной крови новорожденных хотя и меньше, чем у матери, но уровень свободной фракции превышает подобный показатель материнского организма, составляя 26-51 % от общего количества гормонов. К 4-5 дню жизни наблюдается снижение уровня стероидных гормонов, что совпадает с максимальным падением массы тела. Однако к концу 1-ой недели жизни их уровень возрастает и обеспечивается такая же секреция кортизола, как у взрослых, что свидетельствует о повышении функциональной активности коры надпочечников.

У новорожденных биологически активные стероиды быстро подвергаются инактивации и основная их масса выводится с мочой в виде различных соединений с глюкуроновой и другими кислотами и сульфатами. Поэтому исследование их содержания в суточной моче новорожденных может дать представление о глюкокортикоидной активности надпочечников.

При заболевании беременной сахарным диабетом, особенно в период гипергликемии, у нее находят повышенное содержание в крови глюкокортикостероидных гормонов, имеется прямая зависимость между степенью ацидоза и возрастанием плазменных стероидов. Амниотическая жидкость женщин, страдающих СД и получающих инсулин, содержит значительное количество корти-

костероидов. Снижение суточной экскреции стероидов выявлено только у больных с длительно протекающим осложненным диабетом.

Большинство исследователей установили у детей больных сахарным диабетом матерей более высокую концентрацию 11-оксикортикостероидов (11 ОКС) в крови, особенно при плохой компенсации заболевания во время беременности, что, по их мнению, свидетельствует о выраженном гиперкортицизме. Причем отмечена и более высокая экскреция 17 ОКС и 17 КС почками у новорожденных детей. Другие же не нашли выраженного гиперкортицизма у обследованных детей больных СД матерей. Не установлено корреляции между тяжестью диабета у матери или внешним видом детей при рождениии и степенью образования кортизола. Величина продукции кортизола повышалась с увеличением гестационного возраста. Эти различия, вероятно, связаны с особенностью подбора групп, различающихся по тяжести течения СД и его компенсации во время беременности. При одинаковой тяжести заболевания матерей более высокий уровень гормонов был выявлен у новорожденных, родившихся через естественные родовые пути.

В.Г.Второва (1971) и В.А.Таболин (1975) отмечают, что у новорожденных детей больных СД матерей имеется наклонность к экскреции неметаболизированных стероидов, что, по их мнению, можно рассматривать как приспособительный механизм инактивации стероидов в условиях неполноценной функциональной активности печени у этих новорожденных детей. Противоречивость данных литературы в отношении глюкокортикостероидной функции коры надпочечников у плодов и новорожденных при заболевании матерей сахарным диабетом, послужила основанием для исследований в отделении новорожденных ИАГ им. Д.О. Отта РАМН. У 75 новорожденных детей, матери которых страдали сахарным диабетом, и у 90 детей здоровых матерей определяли содержание в крови 11 ОКС при рождении и в последующие два дня жизни и исследовали экскрецию 17 ОКС и 17 КС с мочой с первого по 11-й день жизни [Калинина Л.М., 1975]. Полученные данные показали, что при заболевании матерей сахарным диабетом у доношенных по сроку имелось достоверно более высокое содержание в крови глюкокортикостероидных гормонов и доля свободной биологически активной фракции гормона была также повышена по сравнению с этими показателями у детей здоровых матерей. Снижение концентрации гормонов с 1-го к 3-му дню, как это имеется в группе здоровых детей, у новорожденных больных матерей не

происходит. У недоношенных детей повышение уровня 11 ОКС в крови менее выражено, но экскреция с мочой 17 ОКС и 17 КС значительно выше, чем у недоношенных детей здоровых матерей соответствующих сроков гестации [Полякова Г.П., Калинина Л.М., 1977].

Плохая компенсация диабета матери сопровождается усилением активности коры надпочечников у плода, о чем можно судить по более высокому содержанию 11 ОКС и повышенной экскреции 17 ОКС и 17 КС в первые дни неонатального периода. Особенно отчетливо это явление выступает у детей с выраженными признаками диабетической фетопатии. Однако в ряде случаев тяжелое течение диабета матери сопровождается более низким содержанием 11 ОКС в крови плода при рождении, но все же превышающим уровень у ребенка здоровой матери. При относительно низкой концентрации глюкокортикоидных гормонов в крови у новорожденных чаще развивается тяжелая гипогликемия [Кондратович Л.М., 1977]. Уровень и динамика глюкокортикоидных гормонов в крови и особенность их экскреции почками дают основание думать, что при заболевании матерей сахарным диабетом возникает не только напряжение функции коры надпочечников плода, но имеется и более продолжительное функционирование фетальной зоны коры после рождения.

Относительно особенностей содержания АКТГ у новорожденных больных СД матерей существуют данные о более высокой его продукции, тогда как при недостаточно компенсированном тяжелом течении заболевания она может быть несколько снижена. Хотя данные, касающиеся содержания минералокортикоидов, в литературе отсутствуют, однако склонность к отекам и более низким, чем в норме, цифрам артериального давления у детей при плохо компенсированном СД во время беременности дают основание полагать, что минералокортикоидная функция коры надпочечников у них изменена.

Что касается синтеза мозговым веществом надпочечников *катехоламинов* (адреналина и норадреналина) у новорожденных детей больных матерей, то имеется указание на повышение у них симпатико-адреналовой активности, что связывается с ранней реакцией плода на стресс. Известно, что симпатико-адреналовая система играет важную роль в регуляции циркуляции и метаболизма в организме плода в зависимости от течения родового акта. Показано, что фетальная хромаффинная ткань мозгового слоя

надпочечников секретирует больше катехоламинов, чем у взрослых. Содержание норадреналина в сердце, мозге и других периферических тканях достигает уровня взрослых уже во II триместре беременности. В ответ на асфиксию под влиянием химических и гуморальных стимулов в энтерохромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников плода увеличивается выделение норадреналина. При тяжелой асфиксии возникает значительное истощение катехоламинов в надпочечниках и других участках хромаффинной ткани. Сердечно-сосудистый ответ на гипоксию, вначале выражающийся в увеличении частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выброса, затем сменяется обратным эффектом. Показано, что увеличение концентрации норадреналина в плазме крови новорожденного ребенка коррелирует с возрастанием адреналина, кортизола и альдостерона. При уровне норадреналина, превышающем 90 нг/дл, наблюдается снижение содержания инсулина, увеличение концентрации водородных ионов, дефицита оснований и возрастание лактата и пирувата. Уровень катехоламинов коррелировал с оценкой по шкале Апгар и степенью нарушения гемодинамики у плода и новорожденных [Kaneoka T., 1979].

Особенности функции других эндокринных желез у детей, матери которых больны сахарным диабетом, к сожалению, еще не изучены.

Таким образом, у новорожденного ребенка больной матери выражен гормональный дисбаланс, за счет формирования своеобразного соотношения между уровнем инсулина, вырабатываемого поджелудочной железой, и его антагонистами — соматотропным гормоном и глюкокортикоидами. Степень нарушения зависит от компенсации СД во время беременности. Очевидно, что при удовлетворительной компенсации сахарного диабета матери у плода идет активация синтеза не только инсулина, но и других гормонов, тогда как при выраженной гипергликемии синтез СТГ и глюкокортикоидов надпочечников подавляется.

У новорожденных детей больных СД матерей высокое содержание в крови норадреналина не зависит от степени зрелости, а коррелирует с тяжестью диабета матери и их массой тела. R. Artal и соавт. (1982) показали, что уровень катехоламинов в околоплодных водах у этих детей тесно коррелировал со степенью зрелости легочной ткани плода.

Полагают, что увеличение функциональной активности симпато-адреналовой системы (САС) в период внутриутробного раз-

вития может способствовать в дальнейшем истощению ее резервных возможностей после рождения ребенка. Так, у детей больных матерей не обнаружено повышения секреторной активности САС в ответ на свойственную им гипергликемию после рождения. Исследования И.М. Грязновой и В.Г. Второвой (1985) показали, что в пуповинной крови ребенка содержание катехоламинов значительно превышает таковое у больной матери, но ниже чем у здоровых детей.

Возникающий дисбаланс гормонов у плода и новорожденного, лежащий в основе диабетической фетопатии, оказывает существенное влияние на все виды обмена веществ.

Углеводный обмен

Глюкоза у новорожденного ребенка является важным энергетическим материалом. В период внутриутробного развития плод получает ее из крови матери, причем, при острой гипергликемии плацента может ограничивать поступление глюкозы к плоду. Во 2-ой половине беременности, особенно в последние 4 нед, идет усиленное накопление гликогена в печени плода, тогда как плацента, содержащая на ранних сроках беременности (10-15 нед) 20 мг гликогена на 1 г сухого вещества, обедневает им почти в два раза. Однако печень плода в регуляции уровня его гликемии участия не принимает. Хотя у здорового доношенного ребенка запас гликогена в печени при расчете на единицу веса в 2 раза больше, чем у взрослого человека, но через 20 час после рождения он почти полностью истощается (остается 1/15 от первоначальной величины), поскольку используется в первую очередь для восполнения энергозатрат.

Установлено, что содержание сахара в крови ребенка при рождении составлет около 70-80% от его уровня у матери. Уже через 2-3 час уровень гликемии значительно снижается. Хотя через 4-6 час после рождения он начинает повышаться, но даже у здоровых доношенных детей отличается неустойчивостью и значительными индивидуальными колебаниями (от 1,65 до 6,6 ммоль/л).

К концу 1-ой нед уровень сахара в крови натощак у доношенного ребенка стабилизируется между 3,3-3,85 ммоль/л, т.е. приближается к цифрам взрослого человека. Степень снижения уровня глюкозы в крови в первые часы и дни жизни ребенка зависит от его массы тела, режима и способа вскармливания, состояния тер-

морегуляции, наличия респираторных расстройств, а также во многом определяется наличием или отсутствием гипоксии в перинатальном периоде. Принято считать, что о гипогликемии можно говорить в тех случаях, когда в первые 48 ч жизни уровень сахара в крови менее 1,65 ммоль/л у доношенных и меньше 1,1 ммоль/л у недоношенных детей, а в последующие дни жизни соответственно меньше 2,2 ммоль/л и меньше 1,65 ммоль/л.

В последние годы с введением мониторного контроля за уровнем сахара в капиллярной крови у новорожденных (Glucoscan, Reflotest-Hyproglicemia, Haemo-Glucotest) ряд исследователей предлагает считать гипогликемией уровень сахара крови меньше 1,9-2,2 ммоль/л у доношенных и 1,4 ммоль/л у недоношенных детей. Однако даже при наличии низкого уровня сахара в крови не у всех детей развиваются клинические проявления, которые принято диагностировать как "симптоматическая гипогликемия": цианоз, тремор, расстройство дыхания, судороги. Частота симптоматической гипогликемии, по данным различных авторов, у зрелых новорожденных детей колеблется от 0,2-0,4%, а у маловесных достигает 5,7%. Многие из этих симптомов могут быть следствием других причин. Никакой симптом или признак сам по себе не является диагностическим для гипогликемии даже в сочетании с низким содержанием сахара в крови, если исчезновения симптомов не происходит после внутривенного введения глюкозы. Высказывается предположение, что сохранение нормального функционального состояния мозга новорожденных при низких уровнях глюкозы обусловлено способностью черпать энергию из окисления других субстратов — липидов (кетоновые тела) и аминокислот [Melichar V., 1971].

У детей, матери которых больны СД, уровень сахара в крови при рождении колеблется в широких пределах, что зависит от уровня сахара в крови матери. Чаще он превышает 5,5 ммоль/л. Однако уже к концу первого часа жизни наблюдается резкое падение уровня сахара в периферической крови. В течение первых 24 часов жизни уровень сахара в крови колеблется на гораздо более низких значениях, чем у здоровых новорожденных детей. Так, по данным Корнблатт (1966), уровень сахара менее 1,65 ммоль/л имели 51% от числа новорожденных, больных СД матерей, и только 14% детей здоровых матерей. У значительно недоношенных детей сахар в крови был 1,1 ммоль/л и ниже. Исследования, проведенные в Институте акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта

РАМН [Полякова Г.П., 1978], показали, что из 206 новорожденных, обследованных в первые часы жизни, уровень сахара крови 1,65 ммоль/л и ниже имели 38% детей больных матерей, причем среди них преобладали недоношенные дети.

Установлено, что скорость снижения сахара крови в первые 1-2 ч после рождения и склонность к стойкой гипогликемии, нередко симптоматической, имеется у детей, матери которых страдали тяжелым сахарным диабетом, недостаточно компенсированным во время беременности. Так, по нашим данным, снижение уровня глюкозы в крови более, чем на 50% от исходого при рождении, наблюдалось при наличии выраженной макросомии (> 95‰) у 58% детей, матери которых страдали ИЗСД.

При ИНСД матери падение уровня сахара в крови у большинства новоржденных детей (79%) даже при наличии выраженной макросомии не превышало 25% от исходного фона при рождении и только у 9% было в пределах 25-50% от исходного фона. Чем менее зрелым является ребенок к моменту рождения, тем более низкий уровень гликемии наблюдается в первые 2 часа жизни, особенно это касается детей, у матерей которых сахарный диабет во время беременности имел лабильное течение и осложнился поздним токсикозом.

Е. Педерсен (1979) показал, что чем выше уровень сахара в материнской крови на протяжении беременности, тем ниже он в крови новорожденного в первые 24 ч жизни. Далее на протяжении неонатального периода средний уровень сахара в крови натощак поднимается, и, начиная с 7-го дня жизни, различия между уровнем сахара крови у детей больных диабетом матерей и здоровых новорожденных исчезают, независимо от степени компенсации диабета у матери на протяжении всей беременности.

Одной из причин быстрого и значительного снижения концентрации глюкозы в крови новорожденных больных сахарным диабетом матерей является гиперинсулинизм и, вероятно, связанная с ним более высокая способность к усвоению глюкозы, чем у здоровых новорожденных. Исследования, проведенные в ИАГ им Д.О. Отта РАМН [Тылькиджи Ю.А., 1983], показали, что сразу после окончания внутривенной капельной инфузии 10% раствора глюкозы концентрация сахара в крови у детей больных матерей была в $1^1/_2$ раза ниже, чем у здоровых доношенных новорожденных, которым также проводилось введение глюкозы. При этом выделе-

ние сахара с мочой в процентном отношении к количеству введенной глюкозы в 2-2,5 раза ниже, чем у детей здоровых матерей.

Показано, что у детей больных сахарным диабетом матерей при внутривенном введении глюкозы сразу наблюдается резкое увеличение концентрации инсулина в течение 10-12 мин и затем происходит медленное его снижение, тогда как в норме максимальное значение инсулина наблюдается на 60-й мин.

Известно, что глубина и длительность физиологической гипогликемии у новорожденных детей определяются временем, необходимым для активации печеночного механизма регуляции гликемии, который связан с резким возрастанием уровня глюкагона и включением ферментных систем, катализирующих распад гликогена в печени и превращение его в глюкозу.

Если у детей здоровых матерей концентрация глюкагона в плазме крови резко возрастает уже в первые 2 ч жизни, то у детей больных матерей эта реакция отсутствует. Более того, эти дети не способны увеличить концентрацию глюкагона в плазме в ответ на гипогликемию. Увеличение уровня глюкагона наблюдается лишь через 24 час при ИЗСД у матери и несколько раньше при ИНСД и СДБ.

Kühl C. и соавт. (1982) показали, что у новорожденных, матери которых больны ИЗСД гиперсекреция инсулина сопровождается гиперсекрецией глюкагона, причем, у новорожденных с тяжелой формой СД и наличием сосудистых осложнений это явление носит абсолютный характер. Усиление секреции глюкагона в определенной мере связано с уровнем катехоламинов в плазме крови у детей больных матерей, а последний зависит как от тяжести компенсации СД матери, так и способа родоразрешения. Таким образом, несмотря на относительно большие запасы гликогена, новорожденный матери больной СД не может использовать свои углеводные резервы для поддержания глюкозы на достаточном уровне. Вероятно, незрелость ферметативных систем печени также вносит вклад в неспособность поддерживать адекватный гликогенолиз.

Установлено, что если у здоровых детей глюкагон вызывает гипергликемию и стимулирует секрецию инсулина, то у новорожденных от матерей, больных диабетом, в первый день жизни реакция на введение глюкагона отсутствует за исключением тех случаев, когда глюкагон вводится в очень больших дозах. Очевидно, что в генезе развития стойкой гипогликемии имеет значение соотношение между уровнем инсулина, который снижает уровнь глю-

козы за счет использования ее клетками, и его антагонистами — адреналином, повышающим уровень глюкозы за счет усиления распада гликогена в печени, и глюкокортикостероидными гормонами, которые активизируют процессы синтеза глюкозы за счет распада белков и жиров.

Клиническое значение тяжелой гипогликемии у новорожденных больных СД матерей является предметом широкой дискуссии. Ряд исследователей считает, что почти у половины из числа детей, рожденных женщинами, страдающими СД, имеется тяжелая гипогликемия, а у 20% детей развивается более или менее выраженная картина симптоматической гипогликемии.

Наши исследования [Полякова Г.П., Евсюкова И.И., 1981] показали, что низкое содержание глюкозы в крови (меньше 1,65 ммоль/л) в первые сутки жизни имели 37% из 252 новорожденных, больных диабетом матерей, и у всех отмечалась более или менее выраженная неврологическая симптоматика, которая исчезала при повышении сахара в крови до 2,2-3,3 ммоль/л. При низкой концентрации глюкозы в крови у детей отсутстствовала характерная физиологическая поза, обусловленная должным тонусом мышц-сгибателей. Новорожденные лежали с вытянутыми расслабленными конечностями, самостоятельные движения у них были вялыми. Отмечались также расстройства дыхания вплоть до возникновения приступов апноэ. Одним из наиболее постоянных симптомов, сопутствующих резкой гипогликемии, был цианоз. У доношенных детей он чаще всего носил локальный характер (стопы, кисти, лицо), у недоношенных наблюдался общий цианоз, сочетавшийся с учащенным дыханием (70-80 в 1 мин). У большинства детей был тремор конечностей и повышенное беспокойство.

В противоположность приведенным данным другие исследователи не выявили тесной взаимосвязи между уровнем сахара в крови и появлением неврологических симптомов у новорожденных детей больных матерей. Если учесть, что почти вся освобождающаяся химическая энергия в мозге связана с окислением глюкозы, то едва ли можно согласиться с тем, что резкое снижение концентрации глюкозы в крови не отражается на функциональном состоянии ЦНС ребенка. Возможно, что неблагоприятное влияние развивающейся у ребенка гипогликемии определяется не только величиной содержания глюкозы в крови, но и диапазоном снижения с высокого уровня при рождении до низких цифр после рожде-

ния. По мнению Г.П. Поляковой (1972), гипогликемия влияет на активность ретикулярной формации мозгового ствола, что отражается на деятельности центров, регулирующих функцию дыхания и сердечно-сосудистой системы. Наши исследования свидетельствуют о том, что у детей диабетических матерей, у которых уровень глюкозы был значительно снижен (менее 1,1 ммоль/л) существенно нарушалась циклическая организация сна, на ЭЭГ отмечались признаки повышенной активации, причем эти изменения носили обратимый характер при нормализации гликемии.

Большинство исследователей полагает, что длительная или рецидивирующая гликемия, особенно в сочетании с ацидозом, при наличии таких симптомов, может вызвать поражение ЦНС с последующим отставанием умственного развития.

Показано, что у новорожденных инсулин значительно увеличивает утилизацию глюкозы мозгом. Ряд исследователей считает, что мозг новорожденного является инсулиночувствительной тканью, поскольку продемонстрирована высокая концентрация инсулина в мозге и большое число инсулиновых рецепторов в микрососудах так же, как и в мозговой субстанции.

Инсулин в развивающемся мозге может влиять на мозговой синтез макромолекул, стимулирует синтез белка, РНК и ДНК.

Можно полагать, что мозг новорожденного больной СД матери при гипогликемическом состоянии находится в крайне уязвимом состоянии.

Повреждение мозговых клеток, с одной стороны, обусловлено ограниченным поступлением окисленных субстратов, с другой, — тем, что глюкоза необходима в период интенсивного роста мозга, так как участвует в синтезе таких макромолекул, как липиды и белки, ДНК и РНК. Патоморфологические последствия выражены в снижении общего веса мозга, количества нейронов и синаптических связей.

Вместе с тем, требуется дальнейшее изучение отдельных последствий симптоматической гипогликемии у детей диабетических матерей, поскольку до сих пор не ясно, связаны ли неврологические нарушения в последующие годы жизни ребенка с перенесенным гипогликемическим состоянием или поражением мозга, обусловленным нарушением генетической программы его развития в связи с тяжелым плохо компенсированным сахарным диабетом.

Липидный обмен

Состояние липидного обмена у новорожденных детей больных СД матерей так же, как и углеводного обмена, тесно связано с изменением гормонального статуса ребенка, и, в первую очередь, с соотношением уровня инсулина и глюкагона, а также контринсулярных липолитических гормонов гипофиза (АКТГ) и надпочечников (адреналин).

В связи с резким уменьшением углеводных резервов в первые часы после рождения (увеличение уровня катехоламинов, родовой и холодовой стресс) в организме здорового ребенка резко возрастает катаболизм жиров, являющихся источником энергии, образующейся при расщеплении нейтральных жиров и последующем окислении жирных кислот. Так, концентрация СЖК в крови пуповинной вены составляет 0,42 мЭкв/л, но уже через 2 ч она повышается в 3 раза [Keele K., 1966], что является самым высоким уровнем по сравнению с таковым в другие возрастные периоды жизни человека. Увеличенный распад жиров подтверждается снижением дыхательного коэффициента от 1,0 до 0,7, а также повышением в крови кетоновых тел, что достигает максимума в период физиологической гипогликемии новорожденных, так как при недостатке углеводов тормозится дальнейшее окисление кетоновых тел в цикле Кребса и их ресинтез в высшие жирные кислоты.

У доношенных детей уровень кетоновых тел в крови увеличивается только через 12 ч после рождения, тогда как у новорожденных с низкой массой тела при рождении — уже в первые 12 ч жизни. Содержание и выделение глицерола является самым высоким уже с первых часов жизни.

Содержание кетоновых тел после 7 дня уменьшается до значений, обнаруживаемых в дальнейшей жизни ребенка. Уровень СЖК остается высоким даже в конце грудного периода.

Казалось бы, что дети больных СД матерей, имея большие запасы жира, в период значительного снижения концентрации глюкозы в крови должны быстро переходить на окисление СЖК для обеспечения своих энергетических затрат. Однако, если при рождении уровень свободных жирных кислот у них почти не отличается от такового у детей здоровых матерей или даже несколько выше, то в последующем повышение в крови СЖК и кетоновых тел начинается позднее, идет медленнее и выражено в значительно меньшей степени.

Кетоновые тела не повышаются до 7 дня жизни. Это свидетельствует о том, что использование липидов в энергетических целях у детей больных СД матерей ниже, чем у детей здоровых матерей. Исследования, проведенные в ИАГ им. Д.О.Отта РАМН [Тупицина Р.В., 1977], показали, что у недоношенных детей больных матерей содержание общих липидов и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) выше, чем у недоношенных здоровых матерей: соответственно — общие липиды составляют 441,4±25,4 мг% против 363,0±32,0 мг%, НЭЖК — 0,555±0,05 мЭкв/л против 0,489±0,05 мЭкв/л. Прирост содержания НЭЖК и кетоновых тел достигает максимума только на 2-й неделе жизни, тогда как у новорожденных здоровых матерей — на 3-4-й день жизни.

Считают, что сниженная способность новорожденных детей больных матерей к получению энергии за счет расщепления жиров может вести к катаболизму собственных белков.

Особое значение в обеспечении адаптивных реакций имеет состояние фосфолипидного обмена.

Уникальное химическое строение фосфолипидов, разнообразие жирнокислотного состава и связей в бислое клеточных мембран определяют структурно-функциональные свойства последних и, следовательно, течение многочисленных ферментативных реакций. Установлено, что у здоровых новорожденных детей фосфолипидный (ФЛ) спектр эритроцитов соответствует таковому у их матерей и отличается высоким содержанием фосфатидилхолина (ФХ) и сфингомиелина (СФМ). При заболевании матери ИЗСД у новорожденного ребенка оказывается значительно повышенным процесс катаболизма ФЛ, о чем свидетельствует увеличение содержания лизофосфатидилхолина (ЛФХ), уменьшение соотношения ФХ/ЛФХ и снижение уровня СФМ [Савельева Т.В., 1990]. При этом резко возрастает активность липидзависимых ферментов, в частности, АТФазы. Степень изменений ФЛ спектра эритроцитов коррелирует с тяжестью клинических симптомов ДФ, особенно со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы.

Белковый обмен

Для жизнедеятельности и роста плода и новорожденного требуется адекватная доставка пластического материала — белка и способность его утилизировать. О состоянии белкового обмена у ребенка в первые дни жизни судят по содержанию в крови общего азота и его фракций (мочевина, мочевая кислота и неопределяемый

азотокреатин, креатинин, аминокислоты), а также по выделению азотсодержащих продуктов с мочой.

Поступление белка в кровь может осуществляться только в виде аминокислот. Плод получает их через плаценту, которая работает как насос против градиента концентрации. Чем менее зрелым является плод, тем выше уровень аминокислот в крови. Уровень свободных аминокислот в плазме крови новорожденного в значительной степени зависит от их утилизации, т.е. количества аминокислот, превращающихся за единицу времени в тканевой белок. Этот процесс регулируется гормонами с анаболическим и катаболическим действием. Инсулин и гормон роста способствуют повышению синтеза белка, тогда как глюкокортикоидные гормоны и тироксин усиливают его катаболизм. В связи с этим при тяжелом и недостаточно компенсированном СД матери и осложненной поздним токсикозом беременности нарушается поступление аминокислот к плоду. В пуповинной крови обнаружена значительно более низкая средняя концентрация свободных аминокислот — всего 87% по отношению к принятым за 100% показателям у плодов здоровых матерей {Грязнова И.М., Второва В.Г., 1985]. У новорожденных детей больных матерей снижен по сравнению с нормой коэффициент — отношение содержания аминокислот в плазме крови у плода и у матери. Особенно существенная разница, по сравнению со здоровыми детьми, касается содержания глутаминовой кислоты, глицина и лейцина. Е.Педерсен считает, что это связано как с пониженной поставкой аминокислот, так и с несбалансированностью их усвоения.

Результаты исследований Davidson M. (1971) подтвердили, что у новорожденных детей больных матерей концентрация сывороточных белков ниже, чем у здоровых новорожденных, причем, концентрация глобулинов соответствовала таковым у здоровых новорожденных, имеющих гестационный возраст на 4 нед меньше. По мнению автора, это свидетельствует об относительной функциональной незрелости новорожденных детей больных матерей.

В первые 2-3 дня жизни ребенок не получает достаточного количества белка из-за невысокой лактации у матери и пониженного расщепления белковых молекул в кишечнике. В это время уровень экскреции азотсодержащих продуктов обмена с мочой в известной мере соответствует уровню тканевого катаболизма, хотя у новорожденных детей использование тканевого белка в энергетических целях в 4-5 раз меньше, чем у взрослых. Подъем у них

содержания остаточного азота в крови, особенно азота мочевины, связыватся не только с повышением катаболизма белка, но и с низким уровнем почечной экскреции. С 3-4 дня жизни у здоровых новорожденных, получающих достаточное количество материнского молока, катаболическая фаза обмена белка сменяется анаболической, уровень остаточного азота в крови снижается [Бадюк Е.Е., Никитина И.И., 1970].

У детей больных СД матерей в первые дни жизни наблюдается повышенное использование собственных белков в энергетических целях и, вероятно, торможение синтеза новых белков. Так, в первые 72 ч жизни у них наблюдается большая, почти в 2 раза превышающая норму, экскреция азота в расчете на 1 кг массы тела. Исследования Г.П.Поляковой и И.И.Никитиной (1973), проведенные в ИАГ им.Д.О.Отта РАМН, показали, что у детей больных диабетом матерей средняя концентрация остаточного азота в крови при рождении достоверно выше, чем у детей здоровых матерей. На 3-й день она повышалась только у недоношенных (менее 36 недель), тогда как у более зрелых новорожденных она снижалась с первого по 7-й день жизни. Содержание азота мочевины — основного продукта обмена белка в крови — также более высокое, чем у детей здоровых матерей. При повышенной концентрации азотистых продуктов в крови имелась более высокая экскреция их почками, общий азот мочи был в 1,5-2 раза выше нормы. Высокая экскреция мочевины сохранялась в первые 5 дней жизни, при этом со второго дня возрастало выделение так называемой неопределяемой фракции азота, состоящей в основном из азота аминокислот, креатина и креатинина. У здоровых детей экскреция этой азотистой фракции к пятому дню жизни снижается. Авторы полагают, что процесс катаболизма белка у новорожденных детей при заболевании их матерей диабетом в первые дни жизни протекает более интенсивно, чем у детей здоровых матерей, о чем свидетельствует более высокий уровень мочевины в крови и моче. С другой стороны, высокое содержание неопределяемой фракции азота в крови и повышение ее выделения с мочой к 7-му дню жизни может быть обусловлено торможением синтеза новых белков, с чем, очевидно, связано медленное восстановление у детей первоначальной массы тела.

Можно думать, что эта особенность белкового обмена у детей больных матерей связана, главным образом, с высоким содержанием у них глюкокортикоидных гормонов, под влиянием которых

не только усиливается процесс распада белка, но и, главное, тормозится его синтез.

Особенности состояния гомеостаза у новорожденных при заболевании матерей сахарным диабетом

В первые дни жизни в организме ребенка возникают изменения многих показателей гомеостаза в связи с перестройкой обменных процессов в новых условиях окружающей среды. Эти изменения определяют термином "метаболический криз новорожденных". Особое влияние на направленность и течение метаболических процессов оказывает состояние водного баланса. Несмотря на большую массу тела, дети больных сахарным диабетом матерей отличаются меньшим содержанием общей воды тела по сравнению с детьми здоровых матерей той же возрастной группы. При этом у них повышена доля внутриклеточной воды (вода паренхиматозных органов, мышечных клеток, костного мозга, эритроцитов), а доля внеклеточной воды (интерстициальная жидкость, плазма крови, цереброспинальная жидкость, вода пищевых соков, сухожилий, фасций, костей) напротив снижена, тогда как у детей здоровых матерей большая часть воды представлена в виде ее внеклеточной части (65-70%). Снижение общей воды тела исследователи объясняют ожирением детей, а повышение доли внутриклеточной воды — значительным накоплением гликогена. В последующие дни жизни вследствие усиленного метаболизма гликогена происходит увеличение внеклеточной воды и поэтому у некоторых детей могут появляться отеки.

С первых минут жизни начинается перераспределение жидкости между плазмой и интерстициальным пространством, что находится в прямой зависимости от исходного уровня *объема циркулирующей крови* — ОЦК (чем больше этот объем, тем больше жидкости перемещается в интерстициальное пространство). Исследования, проведенные в ИАГ им.Д.О.Отта РАМН [Зуева Г.Б., 1976], показали, что абсолютный объем циркулирующей крови у недоношенных детей (33-36 нед) больных СД матерей в первый день жизни значительно выше, чем у недоношенных детей здоровых матерей (315 мл против 219 мл), но при расчете на 1 кг массы тела он оказыватся сниженным (84,4 мл/кг против 96,3 мл/кг). Глобулярный объем в первые сутки жизни такой же, как объем плазмы, и в последующие 2 дня его доля в ОЦК остается стабильной, не-

смотря на возрастание плазменного компонента, тогда как в норме у недоношенных детей отмечается значительное снижение глобулярного объема. При выраженных признаках диабетической фетопатии у наименее зрелых детей (33-35 нед) и абсолютный, и относительный объем циркулирующей крови более низкий, чем у детей, родившихся на 36-37 нед беременности.

Таким образом, новорожденные от матерей, больных диабетом, перегружены при рождении и приспосабливаются путем снижения объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Именно этим ряд исследователей объясняют происхождение таких клинических симптомов, как высокий гематокрит, общая пастозность, полиурия, дыхательные расстройства. Известно, что ОЦК зависит как от способа родоразрешения (естественное или кесарское сечение), так и от времени пережатия пуповины.

Объем плацентарной крови при нормальных родах обычно составляет 100-150 мл. Считают, что при немедленной перевязке пуповины плацентарная трансфузия полностью исключается. Если же перевязка пуповины происходит после прекращения ее пульсации, то ребенок получает половину плацентарной крови, если после отделения плаценты — то полный объем. Учитывая особенности ОЦК и ОЦП, рекомендуют при ведении родов у больных диабетом женщин раннее пережатие пуповины.

Для перемещения жидкости после рождения имеет значение не только уровень плацентарной трансфузии крови, но и содержание белков плазмы и электролитный состав. У новорожденных детей больных матерей при наличии широкого диапазона колебаний *осмолярной концентрации крови* выявлены более высокие средние значения, чем у детей здоровых матерей. Осмолярная концентрация к 3-му дню жизни продолжает повышаться, тогда как в норме она обычно снижается. Более высокие уровни осмотического давления и их нестабильность у детей больных матерей свидетельствуют о том, что поддержание водно-солевого гомеостаза у них осуществляется с большим трудом и они предрасположены к его нарушению.

Осмолярная концентрация крови в значительной степени определяется содержанием ионов натрия. *Концентрация ионов натрия* в плазме у новорожденных детей больных матерей высокая с первого дня жизни и продолжает нарастать до 154 ммоль/л к 3-му дню. В то же время *концентрация ионов калия* к этому времени, наоборот, снижается с 4,6 ммоль/л до 3,9 ммоль/л [Зуева Г.Б., 1980].

Большинство исследователей подчеркивает выраженность гипокалиемии у новорожденных детей больных матерей, особенно у значительно недоношенных с признаками диабетической фетопатии. В то же время другие указывают на нормальное содержание калия. Такие различия, вероятно, связаны с различным подбором детей в обследованных группах.

Хлор является важнейшим анионом внеклеточной жидкости и вместе с катионом натрия обеспечиват постоянство осмотического давления. Его концентрация у большинства детей больных диабетом матерей мало изменена и колеблется в тех же пределах, что и в норме — от 96 до 108 ммоль/л. Однако в случае плохо компенсированного диабета матери у ребенка может наблюдаться снижение содержания хлоридов [Farquar J.W., 1962].

Содержание кальция в сыворотке крови коррелирует с гестационным возрастом ребенка, но оно тем ниже нормы, чем больше тяжесть сахарного диабета у матери и степень выраженности диабетической фетопатии у ребенка.

Большинство исследователей отмечает гипокальциемию у новорожденных больных матерей и полагает, что этот факт может играть существенную роль в генезе неврологических расстройств (вплоть до судорог), столь часто наблюдающихся у этих детей [Pildes R.S., 1987].

Так, по данным Е.Педерсена (1979), гипокальциемия была обнаружена у 10% среди 48 новорожденных, матери которых были больны сахарным диабетом и относились к классам B-F по Уайт. Хотя гипокальциемия гораздо чаще обнаруживалась у детей больных диабетом женщин, чем у новорожденных от здоровых матерей, однако не было выявлено тесной взаимосвязи с состоянием нервно-мышечного аппарата ребенка. Принято считать, что о гипокальциемии следует говорить при уровне кальция в сыворотке крови ниже 7 мг/дл (1,75 ммоль/л) или уровне ионизированного кальция 3,5 мг/дл и менее (0,87 ммоль/л). Максимальное снижение уровня кальция наблюдается через 24 ч после рождения ребенка. При тщательном мониторном контроле за содержанием кальция в сыворотке крови гипокальциемия выявляется у 15-30% детей больных матерей. Некоторые исследователи указывают на возможность повторного снижения уровня кальция на 3-5 дни жизни.

Гипомагниемия определяется при содержании магния в сыворотке крови ниже 1,4 мг/дл (0,6 ммоль/л). Ряд исследователей

выявили ее у 30% детей больных СД матерей и отметили транзиторный характер этого явления. Частота гипомагниемии у ребенка увеличивается с тяжестью диабета матери и при асфиксии.

Гипомагниемия обычно сочетается с гипокальциемией и может быть заподозрена в тех случаях, когда после введения кальция не наступает улучшения состояния ребенка. У большинства детей отсутствуют клинические симптомы гипокальциемии и гипомагниемии, но иногда ранним симптомом является тремор конечностей. При гипокальциемии может наблюдаться удлинение интервала Q-T на ЭКГ.

Патогенез развития гипокальциемии и гипомагниемии у детей больных сахарным диабетом матерей до сих пор не ясен. Делаются попытки связать эти явления с изменением этих показателей во время беременности у больных матерей, у которых, по сравнению со здоровыми женщинами, обнаружены более низкие уровни паратиреоидного гормона и магния. У новорожденных детей больных матерей также выявлено более низкое, чем в норме, содержание паратиреоидного гормона, однако причины сниженной функции паращитовидных желез пока остаются невыясненными.

Наряду с гипокальциемией, у новорожденных детей больных матерей выявляется *гипофосфатемия* (уровень неорганического фосфора ниже 1,3 ммоль/л), а при плохой компенсации сахарного диабета *гиперфосфатемия* (уровень неорганического фосфора выше 2,8 ммоль/л). Вместе с тем при обследовании детей, родившихся в удовлетворительном состоянии, состав электролитов сыворотки существенно не отличается от нормы.

Наряду с электролитами, в поддержании изотонии плазмы большое значение имеют белки, благодаря которым сохраняется коллоидно-осмотическое или онкотическое давление и удерживается в плазме определенное количество воды.

Исследования Г.П.Поляковой и Г.Б.Зуевой, выполненные в ИАГ им. Д.О.Отта РАМН, показали, что для детей больных матерей характерна *гипопротеинемия*, которая наиболее отчетливо выражена при рождении у менее зрелых плодов с признаками диабетической фетопатии, а также у новорожденных, извлеченных с помощью операции кесарева сечения. Содержание белка в норме к 3-му дню жизни имеет тенденцию к повышению, а у детей больных матерей, напротив, снижается. Только к 7-му дню жизни уровень белка сравнивается с таковым у здоровых детей.

Снижением содержания альбумина, обладающего выраженной гидрофильностью, можно до некоторой степени объяснить уменьшенный объем крови у этих детей.

Преобладание катаболических процессов в организме новорожденных первых дней жизни (распад белка, гликогена, жира) сопровождается повышением образования оксидационной воды, что ведет к резкому изменению соотношения компонентов внеклеточной жидкости, т.е. к перемещению ее из сосудистого русла в интерстициальное пространство, из-за чего может возникать отек подкожной клетчатки.

При сниженной концентрации общего белка в плазме, содержание глобулина и его основной фракции — трансферина у детей больных матерей выше нормы, что связывают с более высоким содержанием в крови гемоглобина в результате усиленного эритропоэза [Davidsen M., 1971]. На наличие усиленного эритропоэза и очагов экстрамедуллярного кроветворения у данной группы плодов и новорожденных указывают многие авторы [Романова Е.П. и Болховитинова Л.М., 1961; Грязнова И.М. и др., 1972; Gordon H.H., 1962, Driscall S.G. et al., 1960]. Е.Педерсен (1979) считает, что объем эритроцитов у детей больных диабетом матерей слишком велик по отношению к объему циркулирующей плазмы. Этот же факт отметила и Г.Б.Зуева. Большинство исследователей отмечают большие индивидуальные колебания показателей гематокрита, но при этом у 15-30% детей выявляется *полицитемия* (венозный гематокрит больше 65%). Наиболее часто полицитемия у новорожеднных наблюдается при недостаточной компенсации во время беременности сахарного диабета с сосудистыми осложнениями. Полицитемию связывают с наличием хронической гипоксемии плода, которая стимулирует эритропоэз. Полицитемия коррелирует с выраженностью макросомии и гиперинсулинизма плода [Berk M.A., 1989]. В ряде случаев она может явиться причиной тромбозов и ишемических поражений мозга у детей больных матерей.

Количество эритроцитов в течение первых 24 час жизни не претерпевает существенных изменений. Однако полицитемия может способствовать развитию гипербилирубинемии, что нередко требует заменного переливания крови. Причиной гипербилирубинемии считают гемолиз эритроцитов, незрелость ферментативных систем печени, а также задержку жидкости в течение 24 ч [Hubbel J.P. et al., 1961]. По данным Е.Педерсена (1979), гипербилируби-

немия (> 170 мкмоль/л) обнаруживается у 38% детей, другие исследователи указывают на меньшую частоту — 27% [Essex N.I. et al., 1975]. Частота гипербилирубинемии (> 204 мкмоль/л) у родившихся на 38 неделе беременности при полной компенсации сахарного диабета у матери (во время беременности сахар крови ниже 5,5 ммоль/л) составляет лишь 11% [Leveno K. et al., 1979].

Tayler P.M. и соавт. (1968) показали, что при тяжелом сахарном диабете матери у детей, родившихся недоношенными, концентрация билирубина в пуповинной крови соответствовала норме, но к 3-му дню жизни она повышалась и достигала у наименее зрелых 265 мкмоль/л, что потребовало проведения заменного переливания крови. У детей, родившихся на 37-38 неделе беременности, средняя концентрация билирубина не превышала 190 мкмоль/л.

По данным Г.П.Поляковой, выраженная гипербилирубинемия не является характерным симптомом у детей от матерей, больных сахарным диабетом. Клинически она проявляется в виде желтухи I или II степени. Максимальная концентрация билирубина в крови 170-200 мкмоль/л наблюдалась только у 9% из 315 новорожденных детей больных диабетом матерей. Только у трех детей с гемолитической болезнью, обусловленной несоответствием крови матери и плода по Rh-фактору, максимальный уровень билирубина в крови составил 270-320 мкмоль/л, что потребовало проведения заменных переливаний крови. Остальным детям проводилось консервативное лечение гипербилирубинемии. Е.Педерсен (1979) также сообщает, что ни одному из новорожденных, находившихся в специальном центре по лечению больных сахарным диабетом беременных, заменное переливание крови не проводилось. Очевидно, хороший контроль течения сахарного диабета во время беременности способствует рождению более зрелых в функциональном отношении детей, что ведет к меньшей частоте гипербилирубинемии.

Динамика кислотно-основного состояния в первые часы и дни жизни является одним из показателей степени нормализации гомеостаза.

Показано, что в тех случаях, когда у матери не было сосудистых осложнений сахарного диабета и он был во время беременности компенсирован, показатели КОС не выходили за пределы, характерные для детей здоровых матерей. При наличии осложнений сахарного диабета и присоединении позднего токсикоза разви-

тие плода происходит в условиях хронической гипоксии вследствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения, что, как правило, приводит к развитию ацидотических сдвигов. Нормализация КОС, особенно у детей, перенесших асфиксию, идет более медленно даже при соответствующем лечении, что отрицательно сказывается на течении обменных процессов [Мартынова Т.П. и др., 1967].

По нашим данным, при правильной организации ухода за детьми этой группы высокого риска нормализация КОС происходит так же быстро, как и у детей здоровых матерей. Исключение составляют лишь новорожденные с тяжелыми заболеваниями, сопутствующими диабетической фетопатии. У этих же детей при рождении отмечается и сравнительно низкое насыщение крови кислородом.

Как известно, способность к регуляции кислородной емкости крови в зависимости от условий окружающей среды путем изменения содержания в эритроцитах фетального гемоглобина относится к числу важных механизмов, обеспечивающих жизнедеятельность плода при прогрессирующем снижении поступления к нему кислорода. Показано, что в условиях длительной хронической гипоксии происходит преждевременная замена фетального гемоглобина (Hb F) гемоглобином взрослых (Hb A), что на определенном этапе внутриутробного развития, очевидно, имеет приспособительное значение, поскольку последний обладает меньшим сродством к кислороду и поэтому в условиях гипоксии улучшается его отдача тканям. По данным Е.Е.Бадюк (1963), содержание Hb F у доношенных детей при рождении составляет в среднем 76,0±0,8% (64,4-92,2%), у родившихся на 35 неделе — 83,0±0,8% (63,3-95,3%), у переношенных и развивавшихся в условиях хронической гипоксии — не превышает 70%.

Известно, что различия в сродстве к кислороду между Hb F и Hb A обусловлены разной способностью к формированию связей с органическими фосфатами, в частности , с 2-3-дифосфоглицератом (2,3-ДФГ) и аденозинтрифосфатом (АТФ). Дело в том, что H_2-концевые аминогруппы β-цепей гемоглобина являются местом связывания солей. Среди них метаболит гликолиза 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) занимает доминирующее место, находясь в эритроцитах в эквимолярных концентрациях относительно тетрамера гемоглобина. Связываясь с гемоглобином, 2,3-ДФГ уменьшает его сродство к кислороду, облегчая тем самым процесс диссоци-

ации оксигемоглобина. Показано, что связывание 2,3-ДФГ фетальным гемоглобином составляет лишь 40% по сравнению со способностью связывания гемоглобином взрослых. Поэтому, чем больше содержится Hb F, тем меньше способность к повышению содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах в ответ на тканевую гипоксию, которая, как известно, наблюдается и у беременных с диабетической микроангиопатией и у их плодов. Это ведет к дальнейшему снижению транспорта и утилизации O_2 тканями, увеличению кислородной задолженности, угнетению интенсивности тканевого дыхания.

Относительно соотношения фетального гемоглобина и гемоглобина взрослых в эритроцитах новорожденных больных диабетом женщин существуют противоречивые данные. Так, одни исследователи не нашли каких-либо различий с нормой [Peel J.H. et al., 1962], тогда как другие считают, что это соотношение сравнимо с тем, что наблюдается у детей здоровых женщин, срок внутриутробного развития которых на 2 нед меньше.

Очевидно, различия данных связаны с разным составом групп по тяжести и степени компенсации СД матери. Результаты наших исследований с З.И.Егоровой (1988) показали, что у большинства детей больных матерей содержание фетального гемоглобина соответствует гестационному возрасту (табл. 9). Однако наиболее высокое содержание (более 90%) имелось у тех детей, матери которых страдали тяжелым ИЗСД, осложненным ангиопатией сетчатки. Все эти дети родились на 34-36 неделе беременности в состоянии гипоксии, о чем свидетельствовало наличие некомпенсированного респираторно-метаболического ацидоза крови. У них имелись признаки глубокой морфофункциональной незрелости, у всех развился синдром дахатальных расстройств и имелось нарушение мозговой гемоликвородинамики.

Таблица 9

Содержание фетального гемоглобина (%) в эритроцитах новорожденных детей больных СД матерей

Гестационный возраст детей (недели)	Тип диабета		
	ИЗСД	ИНСД	СДБ
33-34	90.1±2.4	—	—
35-36	83.7±1.1	80.5±3.1	—
37	73.0±4.4	73.5±3.9	68.1±1.2

Увеличение содержания фетального гемоглобина у плодов, развивавшихся в условиях гипоксии, может быть связано с возникновением очагов экстрамедуллярного кроветворения и свидетельствует об отставании созревания структуры гемоглобина и неспособности к реализации характерного для нормы процесса замены одного вида гемоглобина другим в условиях длительной хронической гипоксии. Это неблагоприятным образом сказывается на состоянии детей, перенесших при рождении острое кислородное голодание, поскольку оно часто отягощается ацидозом, в условиях которого диссоциация фетального оксигемоглобина протекает медленнее, чем в норме, т.е. значительно нарушается тканевое дыхание. Следует учитывать также то обстоятельство, что высокий уровень Hb F делает детей весьма чувствительными к действию метгемоглобинообразователей, так как фетальный гемоглобин особенно легко преобразуется в форму метгемоглобина.

Состояние усугубляется возможностью *гликозилирования гемоглобина плода*, развивающегося в условиях гипергликемии при недостаточной компенсации сахарного диабета матери. Известно, что около 5% в популяции эритроцитов взрослого человека ковалентно связано с глюкозой в результате неферментативного гликозилирования: посредством кетоаминной связи глюкоза соединяется с N-концевым аминокислотным остатком β-цепи гемоглобина, образуя Hb A. Последний состоит из трех фракций HbA_{1a}, HbA_{1b} и HbA_{1c} которые носят название минорных фракций, и относительное их содержание составляет 0,38%; 0,48 и 3,3% [Bunn H.F. et al., 1978] или 0,77%; 0,76% и 4,9% [Ianzt B. et al., 1980].

Усиление процесса гликозилирования гемоглобина происходит только в условиях гипергликемии и носит компенсаторный характер, снижая повышенный уровень свободной глюкозы в крови. Увеличенное содержание гликозилированных гемоглобинов является одним из патогенетических факторов тканевой гипоксии, поскольку способствует повышению сродства гемоглобина к кислороду, так как значительно уменьшается реактивность гемоглобина с 2,3-ДФГ из-за связи его N_2- концевых групп β-цепей с моносахаридом. Этот гликозилированный вариант оксигемоглобина труднее подвержен процессу диссоциации, что и приводит к уменьшению напряжения кислорода в крови. Определение гликозилированного гемоглобина сводится к использованию этого показателя для оценки степени компенсации сахарного диабета и для

контроля за лечением, поскольку он дает представление об интегральном уровне глюкозы крови за несколько последних недель. Содержание HbA_1 у новорожденного ребенка ретроспективно характеризует степень компенсации диабета у матери в последние недели беременности.

Исследования З.И.Егоровой и соавт. (1988) показали, что содержание гликозилированных гемоглобинов достоверно выше у новорожденных от матерей с ИЗСД. Существует линейная корреляционная связь между содержанием гликозилированных гемоглобинов и концентрацией глюкозы, наиболее отчетливо выраженная при ИЗСД.

Следует особо подчеркнуть, что минорные гликозилированные гемоглобины — не единственный дефект в крови от повреждающего действия повышенной концентрации глюкозы. В условиях гипергликемии гликозилированию также подвергаются белки мембран эритроцитов и белки сыворотки крови. Оказалось, что у новорожденных детей больных сахарным диабетом женщин имеется высокая степень корреляции между содержанием гликозилированных гемоглобинов и гликозилированных белков плазмы крови, т.е. эти процессы протекают однонаправленно. Гликозилирование белков может вызывать морфо-функциональные изменения клеточных мембран и способствовать развитию патологических процессов на клеточном и тканевом уровнях.

Таким образом, *особенности гемостаза новорожденных детей больных сахарным диабетом матерей находятся в прямой зависимости от тяжести заболевания и его компенсации во время беременности.*

Характер нарушений обменных процессов и способность к формированию компенсаторно-приспособительных реакций определяют сниженные адаптивные возможности этих детей в раннем неонатальном периоде жизни.

Как известно, показателем успешной адаптации новорожденного является динамика его массы тела. Для новорожденных больных матерей характерно значительное ее снижение в первые дни жизни и, главное, медленное восстановление.

Авторы указывают, что максимальная потеря массы тела чаще всего наблюдается к 5-6-му дню жизни и достигает 8-9% от первоначальной. Проанализировав динамику массы тела у 149 новорожденных в наиболее тяжелой группе детей — при заболевании матери ИЗСД с детского и юношеского возраста, Г.П. Полякова

показала, что значительное снижение массы тела (от 10 до 15%) отмечено у 10%; почти у 50% детей оно составило от 6 до 10%, у остальных новорожденных — в пределах 4—5%. Восстановление первоначальной массы тела шло более медленно, чем у новорожденных детей, родившихся от здоровых матерей. К 8—10-му дню жизни только у 20% новорожденных масса тела достигла первоначального уровня, а 38% их были выписаны в сроки от 15 до 30 дней жизни с невосстановленной первоначальной массой тела. Подобную динамику последней нельзя было объяснить ни значительной потерей жидкости, ни недостаточной лактацией у матерей, поскольку все дети с первого дня жизни получали достаточное количество жидкости и женского молока. Очевидно, существенную роль при этом играет весь комплекс гормональных и метаболических нарушений, замедляющий переход от катаболического к анаболическому направлению обменных процессов [Полякова Г. П., Никитина И. И., 1973, Полякова Г. П., Уголева С. В., 1982].

Наши исследования также свидетельствуют о том, что чем больше степень выраженности диабетической фетопатии, тем более медленно протекает процесс восстановления первоначальной массы тела.

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И АДАПТАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ РЕБЕНКА БОЛЬНОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МАТЕРИ

Становление функций центральной нервной системы

Успешная адаптация детей больных сахарным диабетом матерей к условиям внеутробной жизни определяется состоянием и способностью к осуществлению адекватных функциональных перестроек деятельности ряда физиологических систем: ЦНС, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, пищеварительной и др.

Согласно теории системогенеза П.К.Анохина, в процессе онтогенетического развития идет гетерохронное созревание различных функциональных систем, при этом раньше всего созревают те элементы системы, взаимосвязь которых обеспечивает ее функцию, необходимую для выживания в качественно новых условиях окружающей среды. Задержка внутриутробного развития хотя бы одного из многих компонентов функциональной системы может вести к нарушению процесса адаптации и даже к полной невозможности его осуществления вне материнского оргнизма. Чем раньше плод испытывает неблагоприятные воздействия, тем в большей мере нарушается генетическая программа созревания функциональных систем. При этом особенно страдает ЦНС, критический период развития которой, т.е. период усиленного морфофункционального созревания и наиболее легкой повреждаемости, начинается с 3-й недели беременности и не завершается до рождения ребенка. Показано, что структурное развитие мозга проходит несколько стадий, причем для каждой из них характерны свои критические периоды. Такие периоды существуют и для различных зон мозга в связи с избирательным и гетерохронным созреванием

отдельных функциональных систем. Наиболее интенсивный рост мозга происходит с 32-й недели внутриутробного развития и заканчивается на 20-й неделе после родов, причем пик его совпадает со сроком родов. Именно в этот период идут процессы, определяющие становление самой важной — координирующей и интегративной роли ЦНС в регуляции функций организма и осуществлении адаптивных реакций. Поэтому последствия внутриутробного повреждения нервной системы зависят не только от характера, интенсивности и продолжительности патогенного воздействия, но и от того, на каком уровне формирования ЦНС подвергался ему плод.

В процессе развития мозга формируется механизм самозащиты от перенапряжения — способность к периодической смене состояния активации ЦНС и относительного покоя. Это находит выражения в становлении биологического ритма "покой-активность". Установлено, что в первую половину внутриутробного развития различные структуры имеют свой собственный ритм активности и полностью разобщены. Однако постепенно формируются взаимосвязи между ними, определяющие содружественный характер их деятельности и возможность ее эффективного осуществления с наменьшими затратами энергии. Раньше всего устанавливается связь между ритмом дыхания и появлением двигательной активности: во время нерегулярного дыхания появляются мимические, локальные или генерализированные движения и окуломоторные реакции. Однако у плода, родившегося на 26-28 нед беременности, эти периоды кратковременны, возникают беспорядочно. По мере дальнейшего развития происходит увеличение продолжительности периодов покоя и активности, упорядочивается смена этих состояний. На 31-32-й неделе внутриутробного развития начинает появляться связь между сердечным ритмом, ритмом дыхания и двигательной активностью. В период нерегулярного дыхания наблюдается неравномерность длительности сердечных циклов.

К 35-36-й неделе формируется связь вегетативных процессов и двигательных реакций с биоэлектрической активностью мозга. Таким образом, формирование взаимосвязи между различными функциональными системами — важный процесс становления интегративной и координирующей роли ЦНС, необходимой для успешной адаптации ребенка и его дальнейшего нормального нервно-психического развития [Евсюкова И.И., 1983]. Важно подчеркнуть, что одновременно с процессом формирования у плода цикла

"покой-активность", который у новорожденного выражается в циклическом чередовании фаз сна — спокойного (ортодоксального) и активного (парадоксального), идет процесс морфофункционального развития сосудов мозга. К 32-33-й неделе внутриутробного развития появляется способность к ауторегуляции мозгового кровотока, т.е. независимости его параметров от колебаний системного артериального давления. Позже (к 35-36 неделе) формируется способность осуществлять кровоснабжение мозговых структур адекватно изменению их функциональной активности. Так, у новорожденных детей во время парадоксальной фазы сна, когда повышается активность мозговых структур, включая кору головного мозга, увеличивается количество крови в мозге и скорость мозгового кровотока. Таким образом, проводя запись электрополиграммы сна, включающую одновременную регистрацию двигательной активности ребенка, ритма дыхания, сердечной деятельности, движений глазных яблок и биоэлектрической активности мозга, можно по характеристике отдельных ее компонентов и степени сформированности связей между ними судить о соответствии степени зрелости ЦНС ребенка его гестационному возрасту. Повторное исследование на 7-10-й дни жизни дает основание для суждения о состоянии компенсаторно-приспособительных механизмов и способности к развитию функций ЦНС. Особенно важной в диагностическом и прогностическом отношении является оценка продолжительности парадоксальной фазы и степени выраженности характерной для нее выриабельности ритма дыхания, сердечной деятельности, системного артериального давления, а также локальных двигательных реакций конечностей, мимических реакций и генерализованных движений. Показано, что парадоксальная фаза сна необходима для развития мозга плода и новорожденного, так как именно в этот период осуществляется эндогенная стимуляция нервных структур и формируются межцентральные связи. У недоношенных новорожденных парадоксальная фаза сна занимает от 60% до 80% от всей его продолжительности, а у доношенных — 50-60%. Стойкое укорочение этой фазы в сочетании с качественными изменениями, выражающимися в слабой активации функциональных систем, как правило, ведет к отставанию развития ЦНС и интеллекта.

Учитывая вышеизложенные закономерности развития ЦНС в раннем онтогенезе человека, представляет особый интерес выяс-

нение влияния на этот процесс такой патологии матери, как сахарный диабет.

Исследователи отмечают высокую частоту аномалий развития ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, мозговые грыжи и т.п.). При рождении у многих детей, имеющих признаки диабетической фетопатии, вес головного мозга понижен не только по отношению к аномальной массе тела, но и по отношению к сроку внутриутробного развития. Описаны [Полякова С.М., 1985] два типа морфологических изменений головного мозга у новорожденных детей с выраженной диабетической фетопатией:

— структурные нарушения коры, подкорковых ядерных групп, стволовых отделов и мозжечка, заключающиеся в неправильном расположении и ориентации нервных клеток в результате нарушения их миграции и дифференциации;

— разнообразные дистрофические изменения нервных и глиальных клеток, гипоплазия ретикулярной формации с уменьшением числа мелких нейронов.

Указанные изменения, по мнению автора, могут способствовать развитию у ребенка выраженных неврологических расстройств.

Действительно, все исследователи сходятся во мнении, что наличие разнообразных неврологических нарушений в первые дни жизни является характерной особенностью детей, имеющих признаки диабетической фетопатии. Так, Е.Ч.Новикова и Ю.И.Барашнев (1975) наблюдали их у 81% детей данной группы. По данным Е.Педерсена (1979) у 30-40% новорожденных в первые дни имелась повышенная нервная возбудимость, а у 35-10%, наоборот, вялость, инертность, сонливость.

Мы проанализировали течение периода новорожденности у 317 детей, рожденных в ИАГ им. Д.О.Отта РАМН женщинами, больными сахарным диабетом. Из этого числа лишь у 31% детей не имелось неврологической симптоматики и по своему состоянию они не отличались от детей здоровых матерей. У матерей этих детей был диабет II типа и сахарный диабет беременных, протекавшие легко с удовлетворительной компенсацией во время беременности. Среди остальных детей у 66% определялось понижение мышечного тонуса и физиологических рефлексов, у 46% — снижение двигательной активности. Нарушение сосательного рефлекса наблюдалось у 18%, упорные срыгивания — у 9%. Симптомы угнетения функций ЦНС, выраженные в первые часы после

рождения, у многих детей сменялись беспокойством, расстройством сна, срыгиваниями, хаотичными разбросанными движениями. У 20% детей явления общего беспокойства имелись с момента рожения, а тремор, нередко сильный и продолжительный, констатирован у 37%. Клонические судороги мы наблюдали только у двух недоношенных новорожденных.

Неврологическая симптоматика была выражена, как правило, у детей с диабетической фетопатией, матери которых страдали ИЗСД. Среди детей, имевших симптомы поражения ЦНС, были родившиеся в асфиксии и имевшие оценку по шкале Апгар 1-5 баллов. Таких детей среди самых незрелых (29-33 нед) было 40%, среди родившихся на 36-37-й неделе — 18% и среди доношенных (38-40 нед) — 6,4%. Однако в этих группах число детей, имевших неврологическую симптоматику, было значитеьно выше и составляло соответственно: 90%, 78% и 50%. Таким образом, наличие неврологической симптоматики можно было связать не только с перенесенной в родах гипоксией, но и с неблагоприятным влиянием диабета матери. Большая частота ее выявления у менее зрелых детей обусловлена тяжестью заболевания матери. Так, если среди матерей доношеннвх детей у 78% диабет во время беременности был компенсирован, то при недоношенной беременности удовлетворительная компенсация была достигнута только в 47% случаев. У 40% матерей недоношенных детей сахарный диабет возник в детском и юношеском возрасте, причем у 19% имелись явления диабетической ангиопатии.

Для выяснения влияния заболевания матери на развитие функций ЦНС у плода мы провели электрополиграфические (ЭПГ) исследования в динамике с 1-го по 18-20-й дни жизни у 12 доношенных и 36 недоношенных детей, родившихся в удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар 7-8 баллов) и кроме диабетической фетопатии не имевших другой патологии. Из 36 недоношенных детей 13 родились на 37-й, а 23 —35-36-й неделе беременности. С помощью комплексной оценки биоэлектрической активности мозга, состояния вегетативных и моторных функций мы попытались выяснить, в какой мере у них сформирована к моменту рождения способность ЦНС к интегративной деятельности. Ранее нами было установлено, что у самых незрелых недоношенных детей наблюдается недифференцированный сон, т.е. у ребенка сон большей частью беспокойный и отсутствует какая-либо связь между частотой, характером моторных и вегетативных

реакций и биоэлектрической активностью мозга. Она отчетливо выражена у детей, родившихся на 35-36-й неделе беременности: во время фазы ортодоксального (спокойного) сна у ребенка почти полностью отсутствует двигательная активность, нет движений глазных яблок, наблюдается регулярное дыхание и стабильный сердечных ритм, а на ЭЭГ — высокоамплитудная медленная активность. С наступлением парадоксальной фазы (беспокойного) сна появляются локальные или генерализованные двигательные реакции, быстрые движения глазных яблок, становится нерегулярным ритм дыхания и сердцебиения, а на ЭЭГ регистрируется низковольтная быстрая активность.

Оказалось, что у большинства доношенных детей больных матерей дифференциация фаз сна возможна уже в первые сутки жизни, хотя имеется ряд качественных и количественных особенностей сна. Сон в целом характеризуется как поверхностный и беспокойный в связи с тем, что большую его часть занимает парадоксальная фаза. В 2 раза повышена двигательная активность ребенка, особенно во время ортодоксальной фазы. На ЭЭГ в этот период уменьшено в 2-2,5 раза число медленных волн и в 1,5-2раза увеличено число быстрых колебаний, снижена амплитуда всех волн. Все это свидетельствует о широкой генерализации процессов возбуждения ЦНС и о слабости тормозных восходящих и нисходящих влияний, что обычно свойственно незрелым детям. Наблюдаемые во время парадоксального сна быстрые движения глазных яблок слабо сгруппированы: только 17% от общего числа движений глаз сгруппированы по 4 и более, тогда как в норме такие движения составляют 42% от общего числа. Частота сердцебиения и дыхания увеличена в обеих фазах сна, а вариабельность ритма, характерная для парадоксальной фазы, как правило, отсутствует. Соотношение между спокойным и беспокойным сном составляет 1:4, т.е. такое же, как у недоношенных детей, родившихся на 35-36-й неделе беременности. Таким образом, на основании данных ЭПГ исследований можно отметить отставание функционального развития мозга ребенка по крайней мере на 4-5 нед.Сопоставление ЭПГ картины сна с клиническим состоянием каждого ребенка показало, что степень задержки развития функций ЦНС коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики и зависит от тяжести и компенсации СД во время беременности.

Особенно отчетливо эта закономерность выявляется у недоношенных детей. Наибольшие отклонения от нормы наблюдаются у

менее зрелых детей, родившихся на 35-36-й неделе беременности. Так, в первый день жизни у 60% детей регистрируется недифференцированный сон с частыми срыгиваниями, криком и пробуждениями. На ЭЭГ постоянная нерегулярная полиморфная активность, в частотном спектре увеличено число быстрых колебаний, среди которых волны с частотой более 8 колебаний в секунду составляют 50% от общего числа и всего 2-3% колебаний приходится на медленные волны (1-3 колебания в секунду), амплитуда которых не превышает 60-80 мкв. Следует отметить, что мы не наблюдали патологических типов биоэлектрической активности, свойственных перенесшим асфиксию новорожденным. Изменения биоэлектрической активности мозга у детей больных сахарным диабетом матерей носят диффузный характер, свидетельствуют о низком электрогенезе, незрелости корково-подкорковых взаимоотношений и склонности к генерализации процесса возбуждения в ЦНС. Двигательная активность составляет 45-57% времени сна, а продолжительность генерализованных двигательных реакций увеличена более, чем в 2 раза по сравнению с нормой. Движения глазных яблок регистрируются редко и отличаются слабой группировкой. Дыхание у большинства детей учащено, вариабельность дыхательных и сердечных циклов выражена незначительно.

Отсутствие дифференциации фаз сна и, следовательно, способности ЦНС к интегративной деятельности, наблюдается прежде всего у детей с выраженными нарушениями общего состояния: снижение мышечного тонуса и физиологических рефлексов, отсутствие хорошего сосательного рефлекса, беспокойство, тремор конечностей, цианоз кистей, стоп, лица, т.е. симптомов, позволяющих расценивать общее состояние детей как "состояние средней тяжести".

Формирование биоэлектрической активности мозга и циклической организации сна в первые дни жизни идет различными темпами в зависимости от степени отставания созревания ЦНС к моменту рождения. У большинства детей только на 3-й неделе жизни ЭЭГ соответствует той, которая в норме у недоношенных наблюдается при рождении, а у некоторых детей формирование нормальной ЭЭГ происходит гораздо позже. Продолжительность ортодоксального (спокойного) и парадоксального (беспокойного) сна на протяжении первых 14-18 дней жизни не изменяется, сохраняются качественные особенности этих состояний. Все это указы-

вает на задержку функционального развития ЦНС и замедленную адаптацию детей, матери которых больны СД.

К такому же заключению пришли и другие исследователи при сравнительном изучении ЭЭГ и циклической организации сна у новорожденных от здоровых и больных диабетом матерей [Schult F.J. et al., 1969, Pildes R.S., 1963]. Авторы считают, что электро-полиграфические исследования цикла сон-бодрствование у новорожденных детей дают наиболее точное представление о функциональном состоянии их ЦНС, ее регулирующей и гомеостатической способности.

ЭЭГ кривые сна доношенных детей больных матерей показали поразительное сходство с таковыми у недоношенных новорожденных детей. Это и дало авторам основание для заключения, что мозговые механизмы, участвующие в поддержании нормального состояния у детей больных матерей являются менее зрелыми, чем у детей здоровых женщин. Для них также характерна незрелость рефлекторного аппарата спинного мозга [Айламазян Л.Н., Глухова Н.И., 1975] и замедленная миелинизация центральных проводящих путей и периферических нервов, о чем свидетельствует низкая, по сравнению с нормой, скорость проведения возбуждения и появление ответной реакции [Schulte F.J. et al., 1969].

Я.Дитрихова и К.Пауль (1975), изучая формирование биоэлектрической активности мозга, показали, что у детей больных матерей отставание созревания ЦНС наблюдается и на 5-ом месяце жизни.

Таким образом, функциональная незрелость ЦНС, по мнению большинства исследователей, играет ведущую роль в генезе выявляемых со столь высокой частотой неврологических расстройств. Вместе с тем, некоторые авторы связывают повышенную нервную возбудимость с низким содержанием кальция в крови детей или перенесенной ими хронической гипоксией [Kaiser N. et al., 1988], тогда как другие видят основную причину в быстро развивающейся после рождения гипогликемии [Полякова Г.П., 1972; Савченко Т.Н., 1978 и др.].

По мнению Г.П.Поляковой, у новорожденного ребенка больной диабетом матери значительное падение уровня гликемии с первых часов жизни ведет к снижению активности ретикулярной формации ствола мозга. Поскольку в период внутриутробного развития из-за наличия гипергликемии у матери мозг плода обильно

снабжается глюкозой, то ретикулярная формация мозга плода становится весьма чувствительной к гипогликемии.

Ретикулярная формация мозгового ствола представляет важный интегральный аппарат мозга. Ее нисходящие влияния через ретикулоспинальный путь регулируют фазную и тоническую мышечную деятельность, а также деятельность сердечно-сосудистой системы и дыхания. У новорожденных детей ретикулярная формация мозга играет важную роль в реализации адаптивных реакций, поскольку она принимает участие в становлении нейроэндокринных функций. Вероятно, изменение активности ретикулярной формации может сопровождаться нарушением соматических и вегетативных функций, которые быстро исчезают при достаточном снабжении мозга основным энергетическим субстратом — глюкозой [Полякова Г.П., 1975].

О том, что мышечная гипотония у детей больных матерей может быть связана с гипогликемией свидетельствуют данные, полученные при изучении электрической активности в мышцах у новорожденных детей [Вахрамеева И.А. и др., 1969]. При снижении уровня сахара в крови до 1,65 ммоль/л (30 мг%) и ниже тоническое напряжение в мышцах резко снижалось, а когда концентрация сахара в крови детей поднималась до 2,4-2,8 ммоль/л, тоническая активность в мышцах возрастала и восстанавливались типичные для новорожденных детей рефлексы на растяжение. У детей, рожденных больными сахарным диабетом женщинами, отмечена четкая зависимость между тяжестью гипогликемии и выраженностью мышечной гипотонии [Pristly B., 1972].

Мы также отметили, что тяжелая гипогликемия (менее 1,65 ммоль/л) вызывает появление на ЭЭГ признаков активации мозговых структур и у ребенка отсутствует дифференциация биоэлектрической активности мозга в зависимости от его функционального состояния. Однако циклическая организация типов ЭЭГ быстро восстанавливается сразу после нормализации гликемии. В то же время выявленные нами у большинства детей, особенно у недоношенных, неврологические нарушения, сохраняются вплоть до конца первой и на 2-й неделе жизни. Это свидетельствует о том, что в генезе неврологических расстройств существенную роль играет нарушение других процессов на клеточном и молекулярном уровне, и, в частности, фосфолипидного обмена и активности липидзависимых ферментов — АТФаз, осуществляющих активный

транспорт ионов и поддерживающих состояние повышенной активации клеточных мембран.

Проведенные нами исследования фосфолипидного спектра и активности АТФаз в эритроцитах новорожденных больных ИЗСД матерей выявили глубокие нарушения структурно-функционального состояния биологических мембран, степень их коррелировала с выраженностью и устойчивостью неврологических нарушений у ребенка. Так, по сравнению со здоровыми недоношенными детьми у них в фосфолипидном спектре в первые дни жизни в 2-3 раза повышено содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и отмечается более низкий уровень сфингомиэлина (СФМ), значительно снижено соотношение ФХ/ЛФХ, что свидетельствует об усилении катаболизма фосфолипидов, играющих важную роль в формировании клеточных мембран и становлении функций АТФаз. Показано, что в период миелинизации увеличивается содержание липидов в нейронах и нейроглии, наблюдается перераспределение отдельных фракций ФЛ. Особенно резко это проявляется для сфингомиелина — основного фосфолипида, входящего в состав миелина, а также участвующего в процессе образования мембран митохондрий и эндоплазматического ретикулума [Крепс М., 1967].

Можно полагать, что выявленные нарушения фосфолипидного обмена и структурно-функционального состояния клеточных мембран лежат в генезе задержки развития мозга у детей больных СД матерей. При сопоставлении неврологического статуса у детей с диабетической фетопатией с особенностями ФЛ спектра их эритроцитов Т.В.Савельева (1990) отметила, что чем больше было увеличено содержание ЛФХ и снижено соотношение ФХ/ЛФХ, тем в большей степени отмечалась выраженность неврологической симптоматики. Усиление процессов перекисного окисления липидов, обусловленное перенесенной ребенком в родах гипоксией и гипогликемией, способствует дальнейшему накоплению лизоформ, что может служить пусковым механизмом в развитии тяжелых патологических состояний со стороны ЦНС. Так, например, показано, что активация фосфолипаз усиливает катаболизм ФЛ клеточных мембран, ведет к возрастанию арахидоновой кислоты и ЛФХ. Лизофосфатидилхолин, ацетилируемый ацетилтрансферазой, является структурной основой вновь образующихся медиаторов, как, например, фактора активации тромбоцитов. Последний, изменяя функциональное состояние клеток (тромбоцитов, эрит-

роцитов, тучных клеток, макрофагов и др.), как известно, играет роль в развитии ряда патологических состояний.

Таким образом, не только нарушение углеводного, но и липидного обмена в организме больной диабетом матери и связанное с этим изменение фосфолипидного обмена у плода и новорожденного определяет задержку структурно-функционального созревания мозга и медиаторных систем и может являться причиной неврологических нарушений.

Наличие кетоацидоза и гипогликемических состояний уже с самых ранних сроков беременности у женщин с тяжелым и недостаточно компенсированным до наступления беременности ИЗСД может нарушить формирование структурных основ функционального развития ЦНС, т.е. вести к развитию у ребенка энцефалопатии.

В результате изучения информационной меры различных осложнений с учетом степени их выраженности и продолжительности И.М.Грязнова и В.Г.Второва (1985) установили, что даже легкие, но часто рецидивирующие гипогликемические состояния на ранних и поздних сроках беременности так же, как и гипергликемия, неблагоприятным образом сказываются на формировании функциональных систем плода, особенно при присоединении осложнений беременности.

Особенности становления функции внешнего дыхания

Физиологическая перестройка деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем сразу после рождения обеспечивает возможность выживания и адаптации ребенка к новым условиям окружающей среды. Однако способность к ее успешной реализации предопределяется особенностями онтогенетического процесса развития функциональных систем, начиная с внутриутробного периода жизни плода.

Известно, что уже на самых ранних этапах внутриутробного развития идет ускоренное морфофункциональное созревание клеточных структур мозга, обеспечивающих автоматизм дыхания. Чередование вдоха и выдоха обусловлено активностью нейронов, расположенных в продолговатом мозге и в варолиевом мосту, где имеются диффузные скопления нескольких групп нейронов, входящих в дыхательный центр. Способность нейронов инспираторной и экспираторной зон дыхательного центра к самопроизвольному периодическому возбуждению выявляется уже на 11-12-й не-

деле развития плода, когда с помощью ультразвукового исследования удается зарегистрировать дыхательные движения.

Вначале дыхательные движения возникают редко и нерегулярно, имеют характер редких вдохов типа гаспинг и занимают лишь 10% времени регистрации. Более продолжительные периоды непрерывных ритмичных дыхательных движений впервые отмечаются на 20-22-й неделе внутриутробного развития, а к 39-40-й неделе их общая продолжительность составляет 60-80% времени регистрации. При этом отмечено, что появление дыхательных движений плода совпадает по времени с возникновением у него движений глазных яблок, подергиваний головы, губ, конечностей.

В эксперименте показано, что появление и ритмика дыхательных движений не связаны с колебаниями O_2 и CO_2 в крови, а также величины PH цереброспинальной жидкости. Характер дыхания плодов остается прежним после перерезки вагосимпатических стволов. Установлено, что генерация дыхательных движений у плода тесно связана с усилением инспираторных и экспираторных разрядов дыхательных нейронов, возникающих в связи с периодической активацией мозговых структур, участвующих в генезе активного (парадоксального) сна. Во время дыхания грудная клетка плода совершает пассивные движения вслед за диафрагмой, т.е. наблюдается синхронное дыхание. Полагают, что формирование у плода автоматической деятельности дыхательного центра является необходимой предпосылкой не только для отработки координированных сокращений дыхательной мускулатуры и обеспечения циркуляции крови, но и для осуществления тонизирующего влияния на ЦНС (вследствие иррадиации возбуждения из дыхательного центра) и становления межцентральных связей (в частности, между дыхательным и сердечно-сосудистым центром). Во время второго периода родов дыхательные движения плода прекращаются и вновь возобновляются после рождения благодаря восстановлению общей возбудимости ЦНС, чему способствует резкое изменение газового состава крови и возрастание афферентной импульсации со стороны температурных, проприоцептивных, тактильных и других рецепторов.

С первым внеутробным вдохом происходит расправление легочных альвеол, что ведет к резкому снижению сопротивления в легочных сосудах и началу полноценного функционирования малого круга кровообращения. Эффективность первых дыхательных движений зависит не только от состояния центрального звена регуляции, но в значительной мере определяется структурно-функ-

циональной зрелостью самой легочной ткани и сосудистой системы легких, а также нервно-мышечных структур, участвующих в реализации акта дыхания.

Основные этапы морфофункционального созревания легких плода представлены в табл. 10. Видно, что к моменту рождения легкие плода готовы к функционированию, хотя еще структурно остаются незрелыми. Хотя число воздухоносных путей полное и тип ветвления такой же, как у взрослых, морфология легочной паренхимы претерпевает дальнейшее развитие в течение ближайших месяцев и лет. Более 90% всех альвеол в легких человека формируется после рождения.

Резервная дыхательная поверхность легких у новорожденных детей значительно меньше, чем у взрослых. Коллатеральная вентиляция по межальвеолярным сообщениям (поры Кона) и между бронхиолами и прилежащими к ним альвеолами (каналы Ламберта) при рождении отсутствует. Межальвеолярные пространства сравнительно толстые и содержат двойную капиллярную сеть. Все это предрасполагает к возникновению у новорожденных ателектазов и разрывов легочной ткани. Легкие плода заполняются жидкостью в каналикулярный период и особенно в III триместре беременности, что имеет важное значение для пролиферации и дифференциации пневмоцитов. Продукция легочной жидкости контролируется бета-адренорецепторами и, по-видимому, некоторыми гормонами. Во время рождения часть жидкости выжимается, а часть всасывается, освобождая пространство для функционального резервного объема.

Сразу после рождения ребенка ритм дыхания неустойчив, но уже через 15 мин наблюдается относительно регулярное дыхание с частотой 40-50 в мин. Установлено, что ритм дыхания изменяется не только при переходе от бодрствования ко сну, но и при чередовании фаз сна.

Перестройка ритма дыхания при чередовании фаз сна сопряжена с глубокими изменениями функции и взаимосвязи всех звеньев дыхательной системы. Так, в ортодоксальной фазе сна во время регулярного, равномерного по глубине дыхания наблюдаются синхронные движения грудной клетки и живота. С наступлением парадоксальной фазы сна возрастает вариабельность дыхательных циклов, глубины дыхания, увеличивается частота его, возникают асинхронные движения грудной клетки и живота, так как в связи с торможением тонической активности наружных межре-

берных мышц прекращаются активные движения грудной клетки [Полякова Г.П. и Финкель М.Л., 1980].

Таблица 10

Этапы морфофункционального развития легких

Стадии внутриутробного развития	Развитие легочной ткани	Развитие сосудистой системы легких	Биохимическая зрелость легких
Ранний эмбриональный период	Формирование воздухоносного дерева. Превращение бронхов в трубки с высоким цилиндрическим эпителием	Формирование легочных артерий и врастание их в мезенхиму. Образование сосудистого сплетения вокруг легочной трубки. Соединение легочного венозного ствола с левым предсердием	—
Псевдожелезистая стадия (до 15-17 нед)	Дальнейшее образование воздухоносных путей и появление ацинусных окружений. Образование в трахее хрящевых и гладкомышечных клеток. Появление секреторной активности эпителиальных клеток	Дифференцировка ветвей легочной артерии и вен вокруг новой генерации бронхов. Долевые и сегментарные артерии приобретают вид эластичных сосудов. Появляются лимфатические сосуды. Закладываются нервы и мышцы	—
Каналикулярная стадия (17-24 нед)	Дальнейший рост воздухоносных путей и развитие легочной паренхимы. Образование альвеолярно-капиллярного барьера. Дифференцировка I и II типа клеток альвеолярного эпителия	Разрастание капилляров, образующих свободную сеть внутри мезенхимы. Начало функционирования малого круга кровообращения как единой замкнутой системы	Начинается синтез сурфактанта из фосфатидилэтаноламина посредством метилирования
Саккулярная стадия (до рождения)	Образование альвеол и развитие конечных бронхиол. Развитие эпителия бронхов (26-30 нед). Увеличение числа пневмоцитов II типа	Пролиферация сосудов и лимфатических капилляров вокруг альвеол (28 нед); Крупные сосуды приобретают чисто эластичное строение, а междолевые, долевые, сегментарные — мышечно-эластичное, артерии внутридольковых, терминальных бронхиол — мышечное строение	С 28-32 нед начинается синтез сурфактанта из лецитина при участии фосфохолинтрансферазы

Появление асинхронных дыхательных движений сопровождается уменьшением дыхательного объема. В эту фазу сна наблюдается не только снижение, но и значительные колебания напряжения кислорода в тканях, хотя потребление кислорода тканями возрастает на 90% по сравнению с ортодоксальной фазой сна. Поскольку доля парадоксального (беспокойного) сна тем больше, чем менее зрелым является ребенок к моменту рождения, осуществление адекватной потребностям метаболизма функции дыхания присходит с большими затратами энергии.

У новорожденных детей больных диабетом матерей нарушение функции внешнего дыхания представляет наиболее частую патологию. К этому предрасполагает прежде всего то, что при ИЗСД дети, как правило, рождаются недоношенными. Кроме того, как уже указывалось, у них вследствие неблагоприятного влияния патологии матери наблюдается отставание морфофункционального развития ЦНС, что существенно отражается на функции центральных регуляторных механизмов. Как показали наши исследования, даже при отсутствии выраженных клинических нарушений дыхания, наблюдаются изменения структуры ритма дыхания, свидетельствующие о пониженной активности инспираторного отдела дыхательного центра, что выражено в большей степени у тех детей, матери которых на ранних сроках беременности переносили гипогликемические состояния и кетоацидоз. Известно, что дыхательные движения плода резко угнетаются при снижении концентрации сахара в крови беременной женщины.

Гипогликемия и гипоксия могут способствовать нарушению морфологического и функционального развития структур, наиболее интенсивно развивающихся в этот период внутриутробного существования. В основе лежат изменения метаболизма фосфолипидов на уровне клеточных мембран, способствующие глубоким нарушениям состояния и развития клеточных структур.

Так, патоморфологические исследования свидетельствуют о том, что при наличии у новорожденных диабетической фетопатии имеется выраженная гипоплазия ретикулярной формации с уменьшением числа мелких нейронов в ее центральной части и в области дыхательного центра, что может являться причиной дыхательных расстройств. Кроме того, у детей больных матерей имеется задержка формирования синаптических соединений и миелинизации нервных волокон. Все это может способствовать появлению апноэ и утомления дыхательных мышц. Особенно велика

опасность возникновения апноэ при снижении в крови концентрации глюкозы.

Как уже указывалось, у новорожденных детей больных диабетом матерей в силу задержки морфофункционального развития мозга существенно (в 1,5-2 раза) увеличена продолжительность парадоксальной фазы сна, а также недифференцированного сна, во время которых преобладают асинхронные дыхательные движения. Они появляются даже во время ортодоксального сна. Мало эффективное, в смысле расправления легких, дыхание, требующее больших затрат энергии, предрасполагает к развитию утомления дыхательных мышц.

Проведенные нами исследования показали, что для этой группы новорожденных детей, даже при отсутствии у них явных клинических признаков нарушения функции дыхания, характерно тахипное (табл. 11).

Таблица 11

Частота дыхания у новорожденных детей, здоровых и больных сахарным диабетом матерей

Дни жизни	Доношенные дети		Недоношенные дети	
	больных диабетом матерей	здоровых матерей	больных диабетом матерей	здоровых матерей
	Ортодоксальная фаза сна			
1-й	56.2±9.4	43.9±2.0	61.0±3.9	45.2±1.1
5-й	47.0±6.8	42.8±1.8	72.9±4.2	52.3±2.4
10-й	51.8±6.8	36.7±1.4	50.4±3.9	43.6±1.5
	Парадоксальная фаза сна			
1-й	66.3±6.2	50.0±2.6	67.0±7.0	59.8±1.8
5-й	59.3±9.6	51.6±4.6	75.0±4.2	67.2±1.8
10-й	62.0±3.6	56.8±1.8	62.2±5.4	52.3±2.4

Видно, что в первые 10 дней жизни средняя частота дыхания в обеих фазах сна выше нормы.

Несмотря на это минутный объем легочной вентиляции более низкий, чем у детей здоровых матерей, что способствует более медленной нормализации кислотно-основного равновесия крови после рождения ребенка.

У детей больных матерей имеется и иное соотношение между частотой дыхания и сердцебиения: в парадоксальном сне оно составляет 1:1,7 против 1:2 у детей здоровых метерей. На 10-й день жизни это соотношение становится почти таким, как в норме. Во время ортодоксальной фазы сна в 1-й день жизни соотношение частоты дыхания и сердцебиения у детей больных матерей составляет 1:2 против 1:2,8 у детей здоровых женщин, а на 10-й день жизни — соответственно 1:2,6 против 1:3,5.

Таким образом, полученные данные показывают, что становление функции внешнего дыхания у новорожденных от матерей, больных диабетом, происходит значительно медленнее, чем в норме. К тому же у детей, родившихся у женщин, имевших нарушения липидного и углеводного обменов во время беременности, имеется отставание созревания легочной ткани и сосудистой системы легких, в силу чего снижена растяжимость легочной ткани. У них часто задерживается формирование сурфактантной системы легких, играющей важную роль в установлении нормального дыхания после рождения, так как сурфактант понижает поверхностное натяжение в альвеолах и тем самым дает им возможность расправиться, действует как антиателектатический фактор. Благодаря сурфактанту требуется меньше усилий для расправления легких и для поддержания стабильного функционирования альвеол, несмотря на значительные колебания их объема. Адекватное количество сурфактанта необходимо для освобождения от жидкости начавшие дышать легкие.

Основные компоненты сурфактанта — фосфолипиды, нейтральные липиды и белки (белков 10%, липидов — 90%). Ниже приводим состав липидов.

Состав липидов	% от общего количества
фосфатидилхолин	72,6
фосфатидилглицерин	4,5
фосфатидилинозитол	4,5
фосфатидилэтаноламин	4,1
холестерин	3,2
триацилглицерин	4,6
ненасыщенные жирные кислоты	2,6
сфингомиелин	2,1
лизофосфатидилхолин	0,2
прочие	1,6

Количество сурфактанта в легких ребенка обычно оценивают, измеряя отношение лецитина к сфингомиелину (отношение Л:С). Материалом для антенатального исследования служит амниотическая жидкость, получаемая путем амниоцентеза, или аспираты из глотки или желудка ребенка. Величина Л:С равная или превышающая 2 говорит о зрелости легких плода. В последнее время получены данные, свидетельствующие о важном значении представленности фосфатидилглицерина (ФГ) в структуре сурфактанта. При наличии последнего синдром дыхательных расстройств (СДР) не развивается, хотя при очень низком уровне ФГ наблюдается транзиторное увеличение частоты дыхания [Bustos R. et al., 1979].

Показано, что в сурфактанте, полученном из легкого недоношенного плода, количество фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилглицерина (ФГ) уменьшено, а фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилинозитола (ФИ) и сфингомиелина — увеличено.

Наиболее интенсивное созревание сурфактантной системы легких плода идет с 30-й по 34-ю неделю внутриутробного развития.

Исследования, проведенные у больных сахарным диабетом беременных в 60-70-е годы, показали, что у них лецитин в околоплодных водах появляется позже, чем у здоровых беременных, что указывает на замедленное созревание сурфактантной системы легких плода [Whitfield N. et al., 1964; Lanniruberto A. et al., 1973]. (Цитир. по Resent Advances in Paediatrics. Ed. by D.Hull, 1981.)

Однако степень отставания созревания полностью зависит от тяжести и компенсации заболевания матери во время беременности. Особое значение, по-видимому, имеет нарушение у нее фосфолипидного обмена, поскольку оно приводит к аналогичным изменениям структуры фосфолипидного спектра мембран эритроцитов у плода.

Наши исследования показали, что у матерей и их недоношенных детей снижено соотношение ФХ:ЛФХ вследствие уменьшения содержания ФХ и значительного увеличения ЛФХ. Избыточное накопление лизоформ может служить пусковым механизмом в развитии патологических процессов, в основе которых лежит повреждение клеточных мембран и нарушение функции мембраносвязанных ферментов.

Поскольку к факторам, регулирующим синтез сурфактанта, помимо глюкозы, жирных кислот, холина и др. относятся гормоны,

в частности, глюкокортикоиды, тироксин, пролактин, эстрогены, то ряд исследователей полагают, что нарушение дифференциации альвеолярного эпителия, а, следовательно, и синтеза сурфактанта у детей больных диабетом женщин связано с гиперинсулинизмом, подавляющим стимулирующее влияние глюкокортикоидов и других гормонов на синтез сурфактанта [Коваленко Л.В. и др., 1984; Obladen M. et al., 1979 и др.].

В эксперименте показано, что инсулин задерживает также биохимическое созревание респираторного эпителия в легких плодов и может повреждать непосредственно клеточные механизмы, служащие промежуточным звеном в секреции сурфактанта из пневмоцитов II типа.

Известно, что функциональная зрелость сурфактантной системы определяется способностью к освобождению, утилизации и ресинтезу сурфактанта. На выделение сурфактанта влиют холинергическая стимуляция, простагландины и β-адреномиметики. Полагают, что при хронической гипергликемии и гиперинсулинизме плода, вызванных гипергликемией у матери, тормозится развитие β-рецепторов в легких, что является одной из причин, предрасполагающих к развитию СДР у новорожденных детей [Warburton D., 1988].

В последние годы была установлена важная роль нарушений синтеза входящих в состав сурфактанта протеинов в развитии синдрома дыхательных расстройств у детей больных диабетом матерей. Аполипротеин (SAP-35), синтезируемый легочными эпителиальными клетками II типа, обеспечивает биофизиологический сурфактантный эффект и участвует в регуляции поглощения и секреции сурфактанта. Его количество прогрессивно увеличивается к концу беременности у здоровых женщин, тогда как у больных сахарным диабетом при плохой его компенсации и развитии гиперинсулинизма у плода синтез протеина тормозится [Nogee L. et al., 1988]. Авторы полагают, что дефицит SAP-35 при наличии достаточного количества фосфолипидов может быть ответственным за развитие синдрома дыхательных расстройств у детей больных диабетом матерей.

Вероятно, механизм нарушений созревания сурфактантной системы легких у плодов больных диабетом матерей достаточно сложен и определяется не только наличием тех или иных факторов, замедляющих созревание (ацидоз, нарушение липидного и углеводного обмена, гиперинсулинизм, дисгормональные рас-

стройства, нарушение нервной и адренерической регуляции и др.), но и их сочетанным воздействием в течение длительного времени, включая I и II триместры беременности.

Таким образом, *новорожденные дети, у матерей которых уже на ранних сроках имелись выраженные нарушения липидного и углеводного обмена (кетоацидоз, гипогликемические состояния) должны быть отнесены в группу риска развития дыхательных расстройств, в первую очередь таких, как апноэ и тахипноэ.* Опыт работы отделения новорожденных Института акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта РАМН свидетельствует о том, что даже удовлетворительная компенсация сахарного диабета в III триместре беременности не исключает развития дыхательных расстройств центрального генеза у тех новорожденных, внутриутробное развитие которых в I триместре беременности протекало в условиях плохой компенсации сахарного диабета. В этом отношении особого внимания заслуживают новорожденные дети тех женщин, у которых беременность осложнилась поздним токсикозом. Хотя известно, что в условиях хронической гипоксии происходит ускоренное созревание сурфактантной системы легких плода, но в отношении детей, матери которых имели сочетанную патологию (сахарный диабет и поздний токсикоз беременности), эта закономерность не прослеживается. Это, вероятно, обусловлено преобладающим влиянием на плод с самых ранних сроков его развития тех неблагоприятных влияний, которые обусловлены основным заболеванием матери. Присоединившийся позже (как правило, уже на 24-26-й неделе) поздний токсикоз беременных лишь усугубляет имеющиеся нарушения созревания системы дыхания и задерживает формирование взаимосвязей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что делает новорожденного ребенка особенно предрасположенным к развитию синдрома дыхательных расстройств.

Становление функций сердечно-сосудистой системы

Неблагоприятное влияние сахарного диабета матери сказывается не только на развитии дыхательной системы, но и другой жизненноважной — сердечно-сосудистой системы.

Недостаточная компенсация СД на ранних сроках беременности может привести к формированию структурных нарушений сердечно-сосудистой системы. Частота врожденных пороков сердца у детей больных диабетом матерей хотя и колеблется в широких

пределах, но тем не менее она значительно превышает таковую в общей популяции новорожденных (7-8%) (табл. 12).

Таблица 12

Частота врожденных пороков сердца (ВПС) у детей, матери которых больны сахарным диабетом

Автор	Год	Общее число обследованных детей	Частота ВПС, %
Pedersen J. ét al.	1964	853	1.7
Mitchell S.C. et al.	1971	786	2.5
Rowland T.W. et al.	1973	470	4.0
Chung L.S. et al.	1975	424	2.5
Francois R. et al.	1974	154	5.2
Cantez T., Sibgh R.S	1977	24	20.0

По данным Е.Педерсена (1979) типы врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы у детей больных диабетом женщин такие же, как в контрольной популяции здоровых женщин, но они носят более тяжелый характер и чаще имеют летальный исход.

По нашим данным, частота врожденных пороков сердца у детей больных диабетом матерей составляет 0,7% от 1004, прошедших через отделение за 1965-90 годы. Причем она достигает наибольших значений (4,1%) в группе детей, матери которых больны СД с детского и юношеского возраста, т.е. при тяжелом течении заболевания.

Недостаточная компенсация СД во II и III триместрах беременности отражается как на морфофункциональном развитии сердца и сосудистой системы большого и малого круга кровообращения, так и на формировании центральных механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы плода. При наличии у ребенка диабетической фетопатии посмертно обнаруживаются выраженные изменения сосудов легких, мозга, почек, кожи, поджелудочной железы, характеризующиеся наличием плазморрагий, отека и отложения ШИК — позитивного вещества в стенках артериол, венул и на базальных мембранах капилляров, а также пролиферации эндотелия и перителия [Илютович Т.Б., 1987]. Одно-

временно отмечаются расстройства микроциркуляции, обусловленные изменением функциональных свойств тромбоцитов, эритроцитов и других элементов крови вследствие усиления процессов перекисногоо окисления липидов и активности мембрано-связанных ферментов.

Гипергликемия и гиперинсулинизм плода ведут к глубокому поражению сердечной мышцы, так как миокард плода и новорожденного отличается особой чувствительностью к инсулину, повышающему утилизацию глюкозы и гликолиз. Нарушение обменных процессов у плода вызывает первичное расстройство метаболизма кардиомиоцита, что в сочетании с поражением мелких артерий миокарда ухудшает его функцию и ведет к развитию сердечно-сосудистой недостаточности. Так, результаты допплерометрических исследований кровотока в аорте плода и артерии пуповины, проведенных в ИАГ им.Д.О.Отта РАМН С.С.Бадаляном (1990), показали, что при ИЗСД матери сосудистое сопротивление в плодовой части плаценты, начиная с 33-й недели беременности, превышает нормальный уровень, при этом наблюдается снижение сократительной способности миокарда плода. После 38-й недели определяются признаки скрытой сердечной недостаточности: снижение сердечного индекса левого желудочка, уменьшение фракции сердечного выброса и сократительной способности миокарда в сочетании с повышением периферического сосудистого сопротивления у плода и в плодовой части плаценты. При сахарном диабете беременных изменения кровообращения у плодов проявляются позже — только на 38-41-й неделе беременности. Они состоят в повышении сосудистого сопротивления в плодовой части плаценты и в некотором снижении сократительной функции левого желудочка сердца.

Выявленные изменения функции сердечно-сосудистой системы существенно затрудняют осуществление адекватных ее реакций во время рождения ребенка и в раннем постнатальном периоде жизни. Этому способствует отставание созревания ЦНС.

Наши исследования показали, что у плодов здоровых женщин при нормально протекающей беременности формирование центральных механизмов регуляции сердечной деятельности тесно связано с процессом становления циклической организации поведенческих состояний — бодрствования, ортодоксального (спокойного) сна и парадоксального (беспокойного) сна. Наиболее интенсивно оно идет на 31-32-й неделях внутриутробного развития и в

раннем постнатальном онттогенезе и определяет существенные различия параметров, характеризующих функцию сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного в бодрствовании и различных фазах сна. Так, во время ортодоксального (спокойного) сна и спокойного бодрствования наблюдается регулярный ритм сердечных сокращений и относительно стабильный базальный тонус сосудов. Постоянство сердечного выброса обеспечивается внутрисердечными рефлекторными механизмами в зависимости от объема притекающей к сердцу крови и ритма дыхания.

Центральные влияния на сердечный ритм в этот период практически отсутствуют, поскольку процессы саморегуляции деятельности здорового сердца осуществляются весьма эффективно.

В парадоксальном (беспокойном) сне в связи с активацией дыхательного центра и других мозговых структур резко возрастают центральные влияния на сердце и сосудистый тонус, вследствие чего возникает значительная вариабельность сердечного ритма, показателей систолического артериального давления и давления в легочной артерии. В этот период увеличиваются энерготраты, связанные с регуляцией деятельности функциональных систем.

В период внутриутробного развития плода его гемодинамический гомеостаз в значительной мере обеспечивается регуляцией маточно-плацентарного кровотока. Однако сразу после рождения в организме ребенка происходит глубокая перестройка гемодинамики: с началом легочного дыхания начинает функционировать огромное дополнительное количество сосудов малого круга кровообращения, и кровоток в легких увеличивается более, чем в 5 раз. Возникает функциональная окклюзия овального отверстия и боталлова протока. Через 1-2 мин вся кровь системных вен начинает поступать в правое предсердие и желудочек. Резкое возрастание кислородного насыщения крови ведет к уменьшению значения анаэробного дыхания, характерного для плода. В организме ребенка возникают существенные гормональные и связанные с ними метаболические сдвиги. В этих условиях повышается активность барорецепторов и хеморецепторов рефлексогенных зон.Все эти изменения определяют особенности постнатальной перестройки деятельности сердечно-сосудистой системы, успешное осуществление которой во многом зависит от морфофункциональной зрелости различных ее звеньев, в том числе и сосудо-двигательного центра.

С этих позиций дети больных сахарным диабетом матерей находятся в крайне неблагоприятных условиях. Во-первых, при на-

личии диабетической фетопатии у ребенка возможна та или иная степень нарушения морфологического развития сердечно-сосудистой системы и формирования внутрисердечных рефлекторных механизмов. В результате этого возможности саморегуляции сердечной деятельности в спокойном сне оказываются крайне ограниченными. Кроме того, состояния спокойного сна у них кратковременны, в основном преобладает беспокойный парадоксальный или недифференцированный сон, когда в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы существенно возрастает роль ЦНС. В то же время центральные регуляторные механизмы в силу своей незрелости часто оказываются неспособными к эффективному регулированию и длительному поддержанию характерного для нормы гемодинамического гомеостаза.

Так, исследования, проведенные в ИАГ им.Д.О.Отта Т.В.Батиловой (1990), показали, что для детей, имеющих признаки диабетической фетопатии, характерны более высокие, чем в норме, значения систолического артериального давления (САД) и давления в легочной артерии (ДЛА).

В первые сутки в ортодоксальном сне САД составляет 61,0±2,4 мм рт.ст., ДЛА — 46,3±5,4 мм рт.ст., а в парадоксальном сне соответственно 66,2±2,9 мм рт.ст. и 47,2±3,4 мм рт.ст. Отмечается высокая вариабельность показателей артериального давления не только в беспокойном парадоксальном, но и в ортодоксальном сне. При этом отмечается возрастание количества медленноволновых колебаний сердечного ритма, что свидетельствует о вовлечении ЦНС в регуляцию сердечной деятельности в ортодоксальном сне и неспособности внутрисердечных рефлекторных механизмов модулировать длительность фаз сердечных циклов и сердечный ритм для поддержания адекватного сердечного выброса.

Во время парадоксального сна и активного бодрствования, когда нагрузка на сердце возрастает из-за изменений ритма и глубины дыханий, а также вентиляционно-перфузионных отношений, регуляция сердечного выброса у больных детей осуществляется менее эффективным путем: за счет увеличения продолжительности систолы и укорочения диастолы, что свидетельствует о недостаточной сократительной способности миокарда. У них отсутствует характерная для нормы связь колебаний ДЛА с фазами дыхательного цикла и сердечным ритмом.

Несовершенство регуляции ведет к включению рефлекторных механизмов с дуги аорты, каротидных синусов, т.е. осуществляется регулирование по возмущению. Этот механизм требует больших затрат энергии, что подтверждается увеличением у детей суммарной энергии колебательных компонент сердечного ритма.

Отягощающим фактором у новорожденных детей больных матерей является длительное (вплоть до 2-й недели жизни) поддержание высокого ДЛА, в связи с чем сохраняется возможность функционирования фетальных коммуникаций, что влечет за собой вторичные нарушения, обусловленные расстройством метаболизма на органном уровне, и существенно затрудняет процесс постнатальной адаптации.

Следует подчеркнуть, что все эти изменения выявлялись у детей, не имевших выраженных клинических проявлений дыхательных расстройств. Следовательно, есть основания полагать, что рождение ребенка в асфиксии, внутриутробное инфицирование и другие неблагоприятные условия могут легко способствовать развитию сердечно-сосудистой недостаточности.

В отделении новорожденных ИАГ им.Д.О.Отта РАМН В.В.Медвенская (1977) при обследовании состояния сердечно-сосудистой системы в первые 10-14 дней жизни у 40 детей больных диабетом матерей, среди которых 12 были доношенными, а 28 родились на 32-37-й неделе беременности, на основании клинических, рентгенографических и электрокардиографических данных выявила у 65% из них различные нарушения сердечной деятельности, причем у доношенных детей эти нарушения встречались реже и были более легкими, чем у недоношенных. Частое развитие симптомов декомпенсации сердечной деятельности у недоношенных (43%) и характер изменений ЭКГ свидетельствовали о более глубоком поражении у них сердечной мышцы, что автор могла связать с тяжелым течением диабета у матерей и плохой его компенсацией во время беременности.

Клинически нарушения сердечно-сосудистой функции выражались в тахикардии, реже ритме галопа, приглушении или глухости сердечных тонов, усилении II тона над легочной артерией, иногда появлении негрубого систолического шума на верхушке сердца и в пятой точке, наблюдались цианоз и одышка. Симптомы декомпенсации сердечной деятельности появлялись, как правило, с первых часов жизни и нарастали к 3-4-му дню. При рентгенологическом исследовании в этих случаях установлена кардиомега-

лия, увеличение размеров сердца шло за счет гипертрофии обоих желудочков, а у некоторых детей имелось увеличение и правого предсердия. Отмечался также усиленный сосудистый рисунок легких.

На ЭКГ у половины из числа доношенных детей и у 70% из числа недоношенных имелись изменения, свидетельствующие о гипертрофии желудочков и поражении миокарда, реже о нарушении внутрижелудочковой проводимости.

Часто с первого дня жизни имелось отклонение электрической оси сердца влево, на зубцах комплекса QRS была видна зазубренность и узловатость. Зубец P был высоким и заостренным во II, III и правых грудных отведениях, у некоторых детей выявлено смещение интервалов S-T и инверсия зубца T в грудных отведениях. Длительность электрической систолы (интервал Q-T) была увеличена, что можно рассматривать как признак нарушения сократительного процесса в миокарде.

Другие исследователи также указывают на высокую частоту кардиомегалии и выраженной сердечной недостаточности у детей при тяжелом ИЗСД у их матерей [Driscoll J. et al., 1960; Arsieri H. et al., 1980].

Таким образом, состояние сердечно-сосудистой системы свидетельствует о том, что первичные нарушения ее деятельности у детей больных диабетом матерей могут предрасполагать к развитию у них дыхательных расстройств, нарушений мозговой гемодинамики и других функциональных систем организма.

Особенности функции почек

Почкам принадлежит ведущая роль в поддержании постоянства состава внутренней среды организма новорожденного ребенка. Почки регулируют осмотическую концентрацию, электролитный состав, кислотно-основное равновесие жидкостей тела, осуществляют выделение продуктов обмена и различных чужеродных веществ.

Хотя развитие структуры почки в основном завершается к моменту рождения, но в функциональном отношении почка новорожденного ребенка обладает еще малыми резервными возможностями как гомеостатический орган [Длогуа Г. и др., 1981]. Почки начинают рано функционировать у плода, участвуя в регуляции объема и состава жидкости, содержащейся в его теле и в амнионе.

Диурез плода отчетливо определяется в начале второго триместра беременности, составляя к концу ее 600 мл в сутки. Моча плода гипотонична, что способствует круговороту воды в системе плод-околоплодные воды-мать.

Раньше созревает клубочковая фильтрация, а с 32-й недели внутриутробного развития — канальцевый аппарат. Однако даже у доношенного ребенка величина гломерулярной фильтрации составляет меньше половины нормы для взрослых, а канальцевая реабсорбция и секреция оказываются еще менее эффективными.

Несмотря на это почка здорового новорожденного ребенка в физиологических условиях его существования способна обеспечивать постоянство состава внутренней среды организма, что достигается строгим соответствием между функциональной способностью почек и составом пищи, а также характером обмена веществ.

Для практической деятельности неонатолога знание особенностей функции почек у детей больных диабетом матерей представляется крайне необходимым прежде всего для обоснования рациональных жидкостных режимов в первые дни жизни ребенка. Однако этот вопрос остается еще мало изученным.

Размеры почек плода больной сахарным диабетом, как правило, пропорциональны его массе тела [Бадалян С.С., 1990]. При патоморфологическом исследовании также не выявлено существенных нарушений их структуры. Однако при недостаточно компенсированном ИЗСД матери остается сравнительно высокой частота пороков развития этого органа, в частности, поликистоза.

Показано, что при наличии у матери сосудистых осложнений СД уменьшается выделение креатинина в амниотическую жидкость почками плода и нарушается водно-солевой гомеостаз в плодово-плацентарном комплексе. Изучая функцию почек плода при ИЗСД матери, Н.Г.Павлова (1990) отметила наличие полиурии. При этом выявлена зависимость уровня часового диуреза у плода от уровня гликемии у матери. В тех случаях, когда уровень гликемии у матери до приема пищи превышал 5,0 ммоль/л, часовой диурез у плода был более, чем в 2 раза выше такового при физиологической беременности. Автор считает, что в механизме полиурии у плодов беременных, страдающих ИЗСД, играет роль как функциональная незрелость канальцевого аппарата почек плодов, так и высокий уровень гликемии у матери, и, следовательно, у ее плода. О задержке созревания канальцевого аппарата почек плодов свидетельствует повышение концентрации β-2-микроглобу-

лина в околоплодных водах, причем при высоком уровне гликемии у матери его содержание в 4 раза превосходит нормальные показатели и при сроке беременности 36 нед соответствует тому, что наблюдается в норме у плода на 32-й неделе внутриутробного развития. Это свидетельствует об отставании функционального созревания канальцев почек плода на 4 нед.

При изучении функции почек у новорожденных детей больных матерей все исследователи отмечают у них более высокий диурез, по сравнению с диурезом у доношенных и недоношенных детей здоровых матерей [Полякова Г.П., 1975; Зуева Г.Б., 1980; Князев Ю.А. и др., 1983; Osler M., 1960]. Уже в первые сутки жизни средний минутный диурез у них в 2 раза выше нормы, а в последующие он также возрастает быстрее, чем в норме. Подавляющее большинство детей больных диабетом матерей с первого дня выделяют гипотоническую по отношению к плазме мочу, средний концентрационный коэффициент составляет 0,88. В последующие дни жизни клиренс осмотически свободной мочи повышается и концентрационный индекс снижается до 0,6 и ниже, особенно резко это выражено у значительно недоношенных детей (табл. 13).

Таблица 13

Показатели жидкостного режима и экскреторной функции почек у новорожденных (мальчиков) больных сахарным диабетом матерей

Показатели	Сутки жизни		
	1-е (M±m)	2-е (M±m)	3-и (M±m)
Общее количество полученной жидкости, мг/кг	42.4±3.2	62.7±2.6	84.1±3.9
Суточный диурез, мл/кг	17.2±1.8	28.9±2.2	34.5±2.0
Натрий, ммоль/л	44.1±3.1	37.9±3.2	37,7±2.8
Калий, ммоль/л	21.8±1.3	20.3±1.5	17.6±1.0
Осмолярная концентрация мочи, мосм/л	286.1±10.6	286.0±10.8	203.4±10.5
Концентрационный индекс $^{и}/_{р}$*	0.88±0.035	0.85±0.038	0.62±0.034

Примечание: $^{и}/_{р}$ — отношение концентрации осмотически активных веществ в моче к концентрации их в плазме

Более высокий диурез у детей больных диабетом матерей сочетается с высокой экскрецией ионов натрия с мочой. При расчете абсолютного количества выделенного за сутки натрия на 1 кг массы тела оказывается, что его выделение в 2 раза превышает экскрецию у недоношенных детей и в 3-4 раза у доношенных, рожденных здоровыми матерями [Зуева Г.Б., 1980].

В осмолярной концентрации мочи значение натрия с первого по седьмой день жизни возрастает с 7,5% до 18%, при этом высокое выделение ионов натрия почками происходит на фоне стабильной гипернатриемии в плазме крови.

Таблица 14

Азотсодержащие продукты обмена в крови и моче детей, родившихся у матерей, больных сахарным диабетом

Биосреда	Показатель	День жизни		
		1-е (M±m)	2-е (M±m)	3-е (M±m)
Кровь	Остаточный азот, ммоль/л	26.6±1.0	28.1±1.3	24.2±1.0
	Азот мочевины, ммоль/л	2.16±0.13	2.41±0.23	1.95±0.16
	Азот мочевой кислоты, ммоль/л	0.14±0.01	0.18±0.03	0.12±0.03
	Неопределяемый азот, ммоль/л	24.3±0.85	25.5±0.75	21.1±0.52
	Диурез, мл/сут	47.3±4.9	105.0±8.4	155.3±8.4
Моча	Общий азот, мг/кг сут	57.2±5.1	91.1±8.2	87.0±6.6
	Азот мочевины, мг/кг сут	41.0±4.0	51.6±1.7	45.4±5.1
	Азот мочевой кислоты, мг/кг сут	11.7±4.5	11.8±1.6	6.9±1.3
	Азот аммиака, мг/кг сут	6.1±0.7	5.1±0.8	6.7±1.0
	Неопределяемый азот, мг/кг сут	7.6±1.4	21.8±5.1	25.5±3.4

С первых часов жизни дети больных диабетом матерей выделяют с мочой значительно большее количество азотсодержащих продуктов, чем дети здоровых матерей, причем максимум выделения этих продуктов приходится на 3-5-е сутки жизни в период максимальной потери массы тела, что указывает на повышенный ката-

болизм эндогенного белка. В табл. 14 представлено содержание в крови и моче общего азота и некоторых его фракций у детей, матери которых больны сахарным диабетом [Полякова Г.П., Никитина И.И., 1973].

Сопоставление уровня экскреции продуктов азотистого обмена с содержанием их в крови показывает способность почек этих детей к поддержанию азотистого гомеостаза, но эта функция обеспечивается при наличии высокого диуреза.

Известно, что у взрослого человека более половины осмотически активных веществ мочи составляет мочевина, тогда как у новорожденного ребенка на ее долю приходится 31-33%. Оказалось, что у детей больных диабетом матерей значение мочевины в общей осмолярности мочи в первые сутки жизни довольно высокое: у доношенных детей — 47,6%, у недоношенных — 37-39%. В последующие дни жизни значение мочевины быстро уменьшается и на 7-й день ее доля в общей осмолярности мочи составляет у доношенных — 18,5%, у недоношенных — 15,8-19,5%.

Сопоставление показателей внутрисосудистой циркуляции и функции почек в критический период неонатальной адаптации дает основание считать, что у детей больных диабетом матерей поддержание гомеостаза осуществляется с большим напряжением. Об этом свидетельствует развитие отеков у ряда детей в первые дни жизни. Даже у доношенных детей почка функционирует в режиме усиленного разведения, что характерно для почки недоношенных новорожденных. При этом в условиях одинакового жидкостного режима почки детей больных матерей выводят 45-46% жидкости и экскретируют большое количество натрия. К сожалению, особенности гормональной регуляции функции почек у детей больных диабетом матерей не изучены. Однако, можно полагать, наличие у них довольно высокой активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Так, при исследовании суточной экскреции альдостерона с мочой установлено значительное ее превышение в первые сутки у детей больных диабетом матерей, в последующие дни жизни динамика нарастания альдостерона носила монотонный характер [Князев Ю.А. и др., 1983]. Авторы, изучая состояние осмогомеостаза и адаптацию новорожденных пришли к выводу, что у детей, матери которых больны сахарным диабетом, “критическими” являются 3-й день жизни и 7-е сутки, что необходимо учитывать при проведении интенсивной терапии.

Инфузионная терапия, проводимая этим детям в первые три дня жизни, отражается на показателях внутрисосудистой циркуляции и функции почек. У новорожденных, получавших инфузии, более выражено нарастание ОЦК, гидремии, гипопротеинемии и отмечается снижение осмолярной концентрации плазмы крови по сравнению с данными детей, не получавших инфузионной терапии. Наиболее выражены эти изменения у менее зрелых новорожденных детей.

Внутривенные инфузии вызывают увеличение суточного диуреза и повышают абсолютную экскрецию натрия с мочой в 1,3-1,4 раза по сравнению с таковой у детей, не получавших инфузий. При проведении инфузионной терапии почки детей работают в режиме усиленного разведения, о чем свидетельствует низкая осмолярность их мочи и низкий концентрационный индекс, но это не обеспечивает быстрого выравнивания показателей внутрисосудистой циркуляции.

ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МАТЕРЕЙ

Синдром дыхательных расстройств

Синдром дыхательных расстройств (СДР) является наиболее частой формой патологии у новорожденных детей, матери которых больны сахарным диабетом. Это обусловлено наличием у ребенка целого комплекса предрасполагающих к заболеванию факторов со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и других систем, которые были изложены в предыдущей главе. Их наличие и степень выраженности во многом зависит от тяжести и компенсации диабета во время беременности, что, в свою очередь, определяется организацией и качеством медицинской помощи больным диабетом. Вероятно, поэтому столь разнообразны имеющиеся в литературе данные о частоте синдрома дыхательных расстройств у новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом (табл. 15).

Из таблицы можно видеть, что в последнее десятилетие частота СДР в различных центрах примерно одинакова.

Среди детей, родившихся в ИАГ, частота СДР в 70-е годы составила в среднем 20%, но у доношенных по сроку новорожденных характерная клиническая картина этого заболевания имелась лишь у 4%, тогда как у недоношенных частота повышалась с 15% до 50% по мере снижения их гестационного возраста [Полякова Г.П., 1980]. Частота СДР с 1984-89 гг. составила 11,4%, причем заболевание развивалось только у недоношенных детей больных ИЗСД матерей.

Таблица 15

Частота развития синдрома дыхательных расстройств у новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом

Автор	Год публикации	Общее число детей	Частота (%)
Gellis H.	1959	722	30.0
Farguar J.W.	1959	96	22.0
Hubbell J.P.	1965	473	27.0
Kleinbaum et al.	1966	400	20.0
Robert S. et al.	1978	805	23.0
Pedersen J.	1979		10.0
Полякова Г.П.	1981	317	30.7
Artner N. et al.	1981	316	38.0
Miodovnik M. et al.	1987	100	15.0
Ben Miled S. et al.	1988	264	12.5
Mimouni F. et al.	1988	162	12.5

Причины развития острой дыхательной недостаточности у новорожденных детей больных диабетом матерей можно суммировать следующим образом:

1. Патологическая незрелость легких, делающая невозможным осуществление функции органа даже в условиях искусственной вентиляции легких. Патология наблюдается лишь у глубоко недоношенных детей, имеющих гестационный возраст 31-32 нед, при декомпенсированном СД матери до и во время беременности.

2. Первичная незрелость сурфактантной системы легких. Она наблюдается у ребенка, родившегося ранее 34-й недели беременности, при декомпенсации диабета матери в I-II триместрах беременности.

3. Нарушение морфофункционального созревания сосудистой системы легких в сочетании с расстройством микроциркуляции, нарушением синтеза простагландинов и повышенной вязкостью крови. Данная патология является наиболее частой причиной СДР независимо от степени зрелости в тех случаях, когда у больной диабетом матери во время беременности имелись прогрессирующие сосудистые осложнения в сочетании с присоединившимся поздним токсикозом.

4. Нарушение центральной регуляции дыхания, связанное с глубокой задержкой морфофункционального развития мозга. Данная патология, являющаяся причиной апноэ, утомления диафрагмы и межреберных мышц, встречается, как правило, у новорожденных при декомпенсации сахарного диабета матери в I триместре беременности и часто свидетельствует о нежизнеспособности ребенка.

5. Инфекционно-токсические воздействия, вызывающие вторичную недостаточность сурфактанта и нарушения гемо- и лимфоциркуляции в легких.

Следует подчеркнуть, что вклад каждого из перечисленных факторов в развитие дыхательных расстройств у ребенка больной матери определяется характером, временем и длительностью вызванных диабетом метаболических и гемодинамических нарушений в ее организме во время беременности. Преждевременное рождение большинства детей больных ИЗСД матерей с помощью операции кесарского сечения также способствует развитию заболевания. Интранатальная и постнатальная гипоксия, охлаждение, гипогликемия, гипероксия могут являться дополнительными факторами, усугубляющими патологический процесс в ЦНС, легких и сердечно-сосудистой системе.

Дыхательные расстройства могут наблюдаться уже при рождении ребенка или проявляться через несколько часов, постепенно нарастая к концу 2-3-х суток жизни. В связи с этим в клинической картине заболевания у детей больных диабетом матерей можно выделить несколько стадий:

I — латентный период;

II — период появления выраженных дыхательных расстройств;

III — стадия тяжелых нарушений функции дыхания в сочетании с поражением сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других функциональных систем организма,

IV — период выздоровления или формирования осложнений (таких, как бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток и другие).

Хотя *латентный период* может продолжаться несколько часов, но уже при этом можно отметить тахипноэ (постоянно число дыханий более 60 в 1 мин), поверхностное дыхание, за счет чего дыхательный объем снижен, а минутная вентиляция нормальная или повышенная, наблюдается высокое систолическое и диастолическое артериальное давление. Напряжение кислорода в тканях

поддерживается в пределах 60-70 мм рт.ст., сохранена реакция в виде возрастания напряжения O_2 в тканях в ответ на повышение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе до 30%. В крови имеется компенсированный респираторный ацидоз или смешанный — респираторно-метаболический ацидоз. Внешне ребенок розовый, отмечается лишь нерезкий цианоз кистей, стоп, носогубного треугольника. На рентгенограммах, сделанных в этот период, картина "влажных легких": сосудистый рисунок усилен и размыт, снижена прозрачность легочных полей. Отмечается скопление жидкости в междолевых пространствах. Могут наблюдаться признаки эмфиземы и кардиомегалия. Латентный период очень динамичен, но внимательный врач всегда может подметить ранние признаки развития СДР.

По мере перехода *в стадию выраженных дыхательных расстройств* нарастает тахипноэ, удлиняется выдох, появляется экспираторный стон или так называемое "хрюкающее" дыхание. Соотношение между частотой дыхания и сердцебиения сдвигается в сторону превалирования частоты дыхания: 1:1; 1,5:1. Возникает втяжение межреберных промежутков по ходу прикрепления диафрагмы, западение мечевидного отростка грудины, раздувание ноздрей. Аускультативно определяется ослабление дыхательных шумов и появление мелкопузырчатых хрипов на высоте спровоцированного глубокого вдоха. Происходит укорочение вдоха, снижение растяжимости легких. Нарастает гипоксемия, несмотря на проводимую кислородную терапию. Отмечается слабая реакция тканей, а в тяжелых случаях полное ее отсутствие в ответ на вдыхание все возрастающих концентраций кислорода. В крови нарастает респираторно-метаболический ацидоз.

Рентгенографическое обследование, проведенное в этот период жизни, указывает на пониженную пневматизацию легких и появление узелково-ретикулярной сетки или точечной милиарной зернистости в легочных полях, что свидетельствует об ателектазе альвеол и развитии гиалиновых мембран легких.

Особенность течения СДР у новорожденных больных диабетом женщин состоит в раннем появлении приступов апноэ, быстром развитии гемодинамических нарушений и сердечно-легочной недостаточности, т.е. быстро наступает III стадия *тяжелых нарушений функции дыхания в сочетании с поражением других функциональных систем организма ребенка.*

Апноэ — задержка дыхания более 20 с или менее 20 с, если сопровождается брадикардией [American Academy of Pediatrics, 1978]. У детей больных диабетом матерей, как правило, наблюдается апноэ центрального происхождения. Снижение сердечного выброса вследствие брадикардии компенсируется спазмом периферических сосудов, что обеспечивает постоянство системного артериального давления. Возобновление дыхания ведет к восстановлению сердечного ритма. Вначале это происходит спонтанно, в тяжелых случаях требуется применение искусственной вентиляции легких.

У большинства тяжело больных недоношенных детей в результате гипоксемии сохраняются открытыми фетальные коммуникации, при этом недостаточность гладких мышц в легочной артериальной системе и возникающее в связи с этим быстрое уменьшение сосудистого сопротивления приводят к формированию большого лево-правого шунта. Это ведет к развитию левожелудочковой недостаточности и вторичному поражению легких.

Полагают также, что в случае тяжелого СДР, требующего применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), последняя вызывает и механическую баротравму легочной ткани, что влечет за собой усиление метаболизма фосфолипидов и арахидоновой кислоты. Вследствие этого усиливается синтез простагландинов (PgE_2, $Pg\,I_2$), что способствует широкому открытию артериального протока [Seyberth H.W., 1986], что, в свою очередь, существенно нарушает гемодинамику малого круга кровообращения и влечет за собой необходимость проведения ИВЛ, т.е. образуется замкнутый круг.

Клиническая картина характеризуется появлением систолического шума, более интенсивного ближе к основанию сердца или в области a.pulmonalis, отмечается “скачущий” пульс и большое пульсовое давление. Выраженность клинических симптомов зависит от того, какова степень шунтирования крови слева направо и как быстро в ответ на это изменяется состояние легких и сердца. Функционирование артериального протока ухудшает и удлиняет заболевание, увеличивая вероятность летального исхода.

Самым неблагоприятным является развитие отечно-геморрагического синдрома. В легких появляется множество мелкопузырчатых хрипов, отмечаются пенистые выделения изо рта, нередко окрашенные кровью. На рентгенограмме детали легочных структур выглядят расплывчатыми и неопределенными, воздухонос-

ность легких снижена, особенно в прикорневых зонах. При значительном отеке легкие становятся гомогенно мутными, слабо выявляются контуры средостения и диафрагмы. Легочные кровоизлияния при этом встречаются в 17% случаев.

Подобная клиническая картина развития заболевания характерна для наименее зрелых недоношенных детей, родившихся на 32-34-й неделе беременности.

У детей, родившихся на 35-36-й неделе беременности, также часто можно наблюдать развитие синдрома дыхательных расстройств. Однако в основе его формирования, как правило, лежат первичные гемодинамические нарушения, описываемые в литературе как "персистирующее фетальное или транзиторное кровообращение", "персистирующее фетальное сердечно-легочное кровообращение", "персистирующая обструкция легочных сосудов", "легочный гипоперфузионный синдром" и т.д.

Как уже указывалось выше, у новорожденных детей, имеющих признаки диабетической фетопатии, значительно повышено давление в легочной артерии не только в первые сутки, но и в течение первых 7-14 дней жизни, к чему предрасполагают особенности структуры сосудов легких, повышенная вязкость крови, изменение нормальных соотношений между продукцией мощного вазоконстриктора тромбоксана и вазодилятатора простациклина, а также незрелость нервно-гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Эти факторы в сочетании с такими неблагоприятными влияниями на плод в процессе родов и в первые часы жизни как аспирация околоплодных вод, гипоксия, гипотермия, гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, инфицирование, лежат в основе данного состояния.

Кроме того, у детей с кардиомиопатией может быть плохая податливость левого желудочка и тогда даже при наличии нормального давления в легочной артерии шунтирование крови может происходить через овальное окно во время диастолы.

Развитие дыхательной недостаточности при наличии персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) наблюдается к концу 1-2-х суток жизни. При этом отмечается поверхностное учащенное дыхание и прогрессирующий цианоз кожных покровов. Перкуторно определяется увеличение размеров сердца, преимущественно за счет правых его отделов. При аускультации в легких не выслушиваются хрипы, дыхание нередко имеет жесткий характер. В области сердца и эпизодически в зоне проекции легочной арте-

рии выслушивается систолический шум. На ЭКГ — признаки гипоксии миокарда, перегрузки правых отделов сердца, позднее присоединяются признаки левожелудочковой недостаточности. Рано увеличиваются размеры печени, появляется пастозность мягких тканей стоп и голеней. Регистрируется сравнительно низкое (не выше 50-55 мм рт.ст.) для детей больных СД матерей систолическое артериальное давление. Анализ газового состава крови свидетельствует о тяжелой гипоксии на фоне незначительных отклонений величины pH и напряжения CO_2. Гипоксемия быстро нарастает, и, несмотря на поддерживающую искусственную вентиляцию легких, некоторые дети вскоре погибают.

Внимательно изучив анамнез матери и особенности течения родового акта, неонатолог может заподозрить возможность первичного развития у ребенка персистирующей легочной гипертензии и вторичного — синдрома дыхательных расстройств. Учитывая сравнительно высокую частоту врожденных пороков сердца у детей больных диабетом матерей, необходимо в целях исключения порока сердца "синего" типа использовать эхокардиографию. Клинически гипоксемия при персистирующей легочной гипертензии не соответствует имеющейся патологии легких. При использовании механической вентиляции не удается поддерживать PaO_2на уровне не ниже 40 мм рт.ст. даже при максимальном давлении на вдохе 40 см вод.ст., положительном давлении на выдохе — 5 см вод.ст. и использовании 100% O_2. Рентгенологическая картина не выявляет тяжелого пораженияn легких, а свидетельствует об увеличении размеров сердца, особенно правых его отделов.

Для диагностики шунтирования крови справа налево можно использовать кислородную пробу: вдыхание 100% O_2 в течение 10 мин не ведет к повышению напряжения кислорода в крови (40 мм рт.ст.) и в тканях. Можно с помощью чрезкожного определения PaO_2 в зонах, снабжаемых кровью выше и ниже боталлова протока (в правой надключичной области и в области левого предплечья или левого бедра), выяснить разницу напряжения кислорода, равную или больше 15 мм рт.ст.

Гипероксически-гипервентиляционный тест используется для дифференциации персистирующей легочной гипертензии и врожденного порока "синего" типа. Для этого необходимо в течение 10 мин провести искусственную вентиляцию легких ручным вентилятором типа "Penlon" 100% кислородом с частотой 100 дыханий в минуту, чтобы снизить $PaCO_2$ до 20-30 мм рт.ст. При наличии

врожденного порока сердца напряжение кислорода в тканях по-прежнему остается низким, тогда как при персистирующей легочной гипертензии оно может кратковременно возрастать до 100 мм рт.ст.

Ранняя диагностика ПЛГ возможна с помощью метода эхокардиографии. Исследование в М-режиме показывает, что отношение периода, предшествовавшего изгнанию, к фазе изгнания в обоих желудочках возрастает: свыше 0,5 — в правом желудочке и свыше 0,38 — в левом [Johnson J.D. et al., 1980; Valdes-Cruz N. et al., 1981].

Риск развития тяжелой персистирующей пульмональной гипертензии и связанных с ней дыхательных расстройств значительно снижается, если с первых минут жизни ребенка принимаются меры, направленные на предотвращение охлаждения, развития гипогликемии, ацидоза и гипоксемии.

Таким образом, в основе развития СДР, первоначальный запуск которого определяется различными факторами, лежит нарушение функции альвеолярно-капиллярной мембраны. Это не какое-то отдельное поражение мембраны (как-то недостаточность сурфактанта), а целый комплекс патологических процессов. В связи с этим патогенетические механизмы развития СДР можно разделить на 4 категории.

Первая категория включает процессы, которые могут вызывать возникновение СДР в силу поражения альвеол или капиллярной мембраны. Это ведет к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и переходу богатой белком жидкости в интерстициальное пространство. В начале процесс компенсируется ускорением лимфотока, затем лимфатическая система оказывается неспособной возвращать жидкость в венозное русло, что ведет к развитию отека в альвеолах и интерстициальном пространстве. В результате уменьшается растяжимость легочной ткани, формируются ателектазы, снижается функциональная остаточная емкость и увеличивается мертвое пространство. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений способствует развитию гипоксемии, которая, в свою очередь, увеличивает сопротивление легочных сосудов.

Вторая категория включает процессы, которые формируются сразу же, как только возникает гипоксемия и поражение эндотелия сосудов. Так, происходит активация ПОЛ, свободных радикалов и эндоперекисей, образование простагландинов (Pg E_2, Pg F_2),

лейкотриенов и других сосудосуживающих субстанций, а также протеолитических ферментов. Агрегация тромбоцитов ведет к высвобождению тромбоксана с последующей вазоконстрикцией, дальнейшим усилением агрегации тромбоцитов, увеличением прилипания лейкоцитов и других элементов крови к эндотелиальным клеткам. Сужение и закупорка мелких сосудов существенно нарушают микроциркуляцию в легких, что оказывает неблагоприятное влияние в первую очередь на функцию правого желудочка сердца. Дополнительно вследствие возросшей потребности миокарда в кислороде может развиться миокардиальная ишемия. Поскольку происходит расширение правого желудочка сердца, то может возникнуть перемещение перегородки желудочка влево с изменением диастолического взаимоотношения объем-давление, при этом уменьшается конечный диастолический объем, что ставит под угрозу работу левого желудочка сердца. В результате этих процессов снижается содержание кислорода в артериальной крови и уменьшается сердечный выброс.

Третья категория состоит из процессов, являющихся результатом легочного поражения, индуцирующего вторичные нарушения. Так, усиленное образование протеолитических ферментов (эластазы, коллагеназы, катепсина) вызывает деструкцию легочной ткани, приводя к пульмональному фиброзу. Они же активируют комплемент, который увеличивает продукцию брадикинина и те процессы в свертывающей системе, которые способствуют образованию фибрина или фибринолизу, ведут к возникновению внутрисосудистой диссеминированной коагуляции. Катепсин D и другие протеолитические ферменты переводят кининогены в кинины, которые также влияют на увеличение сосудистой проницаемости. В результате деструкции клеточных мембран альвеолярного эпителия наступает вторичное нарушение синтеза и освобождения сурфактанта, что ведет к дальнейшему альвеолярному коллапсу и усилению гипоксемии.

Четвертая категория процессов включает ятрогенные патогенетические механизмы, такие, как механическое влияние ИВЛ на легочную ткань и состояние верхних дыхательных путей, а также токсическое действие высоких концентраций кислорода. Они способствуют прогрессированию СДР и возникновению вторичных

нарушений сурфактантной системы легких и других осложнений заболевания.

Лечение СДР должно быть направлено на:

— нормализацию легочной вентиляции и микроциркуляции, что способствует улучшению вентиляционно-перфузионных отношений;

— нормализацию газового состава крови и КОС;

— нормализацию артериального давления, крови, функции почек, кишечника;

— усиление антиоксидантной защиты. Проводится симптоматическая терапия. Поскольку велика опасность наслоения вторичной инфекции, всем детям с дыхательными расстройствами, применяют антибиотикотерапию.

Кардиомиопатия у детей больных сахарным диабетом матерей

Гипертрофическая кардиомиопатия (или "асимметрическая гипертрофическая кардиомиопатия") входит в симптомокомплекс диабетической фетопатии. Впервые указания на кардиомегалию и гипертрофию миокарда в сочетании с макросомией у новорожденных детей больных сахарным диабетом женщин появились в 1940-х годах [Miller H.C. et al., 1943-1945]. Сущность кардиомиопатии у детей, матери которых больны сахарным диабетом, была описана позднее, когда появилась возможность эхокардиографических исследований [Poland R.L. et al., 1975]. Авторы впервые описали гипертрофию межжелудочковой перегородки, особенно обращенной в полость левого желудочка сердца части, а также указали на обструкцию выходного тракта левого желудочка и уменьшение ударного объема.

Патоморфологические исследования выявили не только диффузную гипертрофию миокарда, но и нарушение архитектоники межжелудочковой перегородки, выражающееся в дезорганизации мышечных волокон и трабекул. Отмечено также увеличение размеров ядер и саркоплазмы кардиомиоцитов, в ряде случаев — субэндокардиальный некроз и интерстициальный отек [Gutgesell H.P. et al., 1976; Mazon B.J. et al., 1978].

Частота гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у детей больных диабетом матерей колеблется в широком диапазоне (табл. 16).

Таблица 16

Частота ГКМП у новорожденных детей больных сахарным диабетом матерей

Автор	Год публикации	Число обследованых детей	Частота ГКМП (%)
Marin-Garsia J. et al.	1976	24	33.0
Mace S. et al.	1979	34	84.0
Gutgessel H.P. et al.	1980	43	17.6
Trowitzsch E. et al.	1983	20	35.0
Sheehan P.Q. et al.	1986	20	35.0
Reller M. et al.	1988	—	41.0

Приводимые авторами данные касаются небольших групп детей. Однако все они сходятся во мнении, что гипертрофическая кардиомиопатия может наблюдаться у новорожденных детей при различных типах СД у их матерей независимо от длительности и тяжести заболевания и в 10% случаев вести к тяжелым нарушениям кровообращения. Даже при жестком контроле гликемии не только в III триместре, но и на протяжении всей беременности эхокардиографические признаки ГКМП обнаруживаются у 43% новорожденных детей, хотя при этом не наблюдается серьезных нарушений функции сердечно-сосудистой системы [Reller M.D. et al., 1985]. Однако большинство исследователей считает, что степеньь гипертрофии межжелудочковой перегородки зависит от степени компенсации диабета во время беременности [Leslia G. et al., 1982].

Относительно патогенеза ГКМП существуют различные точки зрения. Одни исследователи основное значение придают гиперинсулинизму плода, при котором в сердечной мышце стимулируется гликогенез, липогенез и синтез белка. Подтверждением этого положения служат данные о положительной корреляции между степенью гипертрофии межжелудочковой перегородки, содержанием в крови ребенка иммунореактивного инсулина, С-пептида и выраженностью других признаков диабетической фетопатии: макросомии, гипогликемии, гипокальциемии. Кроме того, подобный тип ГКМП выявлен у детей при наличии аденомы бета-клеток поджелудочной железы.

Согласно 2-й гипотезе, формирование ГКМП связано с развитием у плода гиперкортицизма вследствие активации контринсулярных гормонов, а также с возрастанием уровня эндогенных катехоламинов, поскольку аналогичный тип ГКМП выявлен у детей, получавших АКТГ, и у больных, имевших феохромоцитому ("катехоламиновая кардиомиопатия").

Ряд исследователей полагает, что в развитии ГКМП у плода больной сахарным диабетом существенна роль соматомединов, активность которых велика на ранних стадиях внутриутробного развития и особенно возрастает в период с 13-й по 26-ю неделю беременности.

Вместе с тем, заслуживает внимания и тот факт, что непропорциональное развитие межжелудочковой перегородки является закономерным в процессе формированиян сердца у плода. Установлено, что у 90% плодов отношение толщины межпредсердной перегородки к толщине задней стенки левого желудочка превышает 1,3, а у самых незрелых 1,2. С увеличением гестационного возраста и особенно в первые 2 недели жизни вследствие быстрого увеличения толщины задней стенки левого желудочка этот коэффициент снижается. Превышение нормальных значений наблюдается лишь у 12-20% детей [Maron B.J. et al., 1978]. Учитывая это, некоторые исследователи полагают, что выявляемое у детей больных диабетом матерей непропорциональное развитие межжелудочковой перегородки является показателем отставания морфофункционального созревания сердечно-сосудистой системы так же, как и других функциональных систем организма.

Таким образом, в формировании у плода ГКМП играют роль те же факторы, которые ведут к развитию у него макросомии, и, следовательно, ГКМП следует рассматривать как проявление глубоких гормональных и метаболических нарушений в единой системе "мать-плацента-плод". При этом необходимо особо подчеркнуть значимость расстройств не только углеводного, но и липидного обмена, нормализация которого у больных тяжелым ИЗСД не наступает даже при достижении нормогликемии.

Диагностика ГКМП осуществляется на основании результатов эхокардиологического исследования. Критериями служат следующие показатели:

— абсолютная гипертрофия межжелудочковой перегородки (толщина 4,5-10 мм);

— относительная гипертрофия межжелудочковой перегородки

(отношение толщины межжелудочковой перегородки (Тмжп) к толщине задней стенки левого желудочка (Тзслж) превышает 1,3;

— нормальные или уменьшенные размеры полости левого желудочка;

— снижение растяжимости (податливости) левого желудочка во время диастолы;

— нормальная или повышенная сократительная функция миокарда.

Выделяются обструктивный и необструктивный типы ГКМП. Обструктивный тип ГКМП — наиболее тяжелое поражение сердца, для которого характерны следующие признаки:

— асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки;

— гипокинезия межжелудочковой перегородки;

— переднесистолическое движение передней створки митрального клапана;

— соприкосновение передней створки митрального клапана с межжелудочковой перегородкой в период диастолы;

— трепетание и среднесистолическое прикрытие створок аортального клапана;

— уменьшение (менее 0,8) отношения диаметра выходного тракта левого желудочка к диаметру аорты.

Утолщение межжелудочковой перегородки ведет к обструкции выходного тракта левого желудочка, а при значительной гипертрофии — и левого, и правого, что в сочетании с нарушением кинетики аортального и митрального клапанов существенно затрудняет отток крови. Повышение давления на выходе из желудочка (а в субаортальной области оно может превышать 80 мм рт.ст.) способствует уменьшению ударного объема левого желудочка и сердечного выброса. Кроме того, гипертрофия миокарда делает левый желудочек ригидным, в связи с чем уменьшается его наполнение во время диастолы. В этих условиях, несмотря на наличие гиперконтрактильности миокарда, создаются условия для возникновения сердечной недостаточности. Вследствие уменьшения кровенаполнения сердца в диастолу появляется возможность развития венозного застоя, нарушения гемодинамики малого и большого круга кровообращения. Повышение давления в правом предсердии обуславливает шунтирование крови справа налево через овальное окно, а далее — гипертрофию левого желудочка, что ведет к кардиомегалии и развитию застойной недостаточности кровообращения.

Последняя при обструктивной форме ГКМП развивается у 10-30% детей (по нашим данным — у 15%). решающее значение в формировании обструктивного типа ГКМП, по нашим данным, имеет степень компенсации СД у матери, наличие и особенно прогрессирование сосудистых осложнений.

Исследования, проведенные в ИАГ им. Д.О.Отта РАМН В.В.Медвенской и Т.О.Цветковой (1991), показали, что обструктивная форма ГКМП наблюдается, как правило, у тех детей, матери которых в течение первых двух триместров беременности переносили гипо- или гипергликемические состояния.

Рождение детей в асфиксии было более, чем в 2 раза, выше при наличии обструкции выходного тракта левого желудочка. Соответственно более тяжелым было и течение раннего неонатального периода. Клиническое состояние почти всех детей с обструктивной формой ГКМП (15 человек) в раннем неонатальном периоде было тяжелым или средней тяжести, удовлетворительное состояние регистрировалось только после восьмого дня жизни.

Наиболее выражены следующие клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы: одышка, нарушение сердечного ритма, приглушенность сердечных тонов, систолический шум, редко — ритм галопа. Шум всегда систолический, мягкий или средней интенсивности, носит изменчивый характер. Эпицентр шума определяется в 3-4 межреберье по левому краю груди-ны, он хорошо проводится на верхушку, хуже — на сосуды и на спину. В случае появления дыхательных расстройств наблюдается усиление второго тона.

При необструктивном типе ГКМП течение раннего неонатального периода у всех детей (35 человек) было менее тяжелым. Они раньше прикладывались к груди матери, быстрее восстанавливали первоначальную массу тела. Из клинических признаков поражения сердца чаще всего наблюдались приглушенность сердечных тонов, реже систолический шум, кратковременная тахикардия и тахипноэ.

Рентгенологическое обследование у детей, имеющих ГКМП, обычно выявляет увеличение размеров сердца, признаки венозного полнокровия легких. ЭКГ не имеет типичных для ГКМП изменений.

По данным В.В.Медвенской и Т.О.Цветковой (1991), наиболее часто наблюдается комбинированная гипертрофия обеих желудочков. Почти у каждого четвертого ребенка на ЭКГ регистриру-

ется удлинение интервала *Q-T* и изменение конечной части желудочкового комплекса. Выраженные признаки нарушения процессов реполяризации желудочков встречаются, главным образом, у детей с обструктивной формой ГКМП.

Своевременное распознавание различных форм ГКМП у детей с диабетической фетопатией возможно лишь при комплексном использовании клинических и современных инструментальных методов исследований, из которых наибольшее значение имеет двухмерная эхокардиография. Последняя должна стать рутинным методом обследования всех детей, рожденных матерями, больными сахарным диабетом.

Лечение. Наличие эхокардиографических признаков ГКМП не требует специального лечения в тех случаях, когда клинические симптомы отсутствуют. Необходим лишь тщательный уход за новорожденным, рациональное вскармливание и адекватная оксигенотерапия. Применение препаратов, повышающих сократимость миокарда, может усугубить тяжесть состояния ребенка. При наличии клинических симптомов препаратом выбора является пропренолол и его аналоги (анаприлин, обзидан), снижающие сократимость миокарда и градиент давления в субаортальном пространстве с 80 до 30 мм рт.ст. Препараты даются в дозе 1 мг/кг в сутки в 3-4 приема перорально. При этом необходимо следить за частотой сердечных сокращений (брадикардия) и величиной артериального давления.

Гипертрофическая кардиомиопатия считается транзиторным состоянием. По мнению большинства исследователей, к 6 мес жизни наступает нормализация размеров сердца, но тенденция к нормализации выявляется в разные сроки. По нашим наблюдениям, признаки обструкции выходного тракта левого желудочка сохраняются до конца 2-й недели жизни. Даже несмотря на тенденцию к улучшению диастолической функции наполнение левого желудочка, его ударный объем к концу недели не достигает показателей, характерных для нормы. В случае развития осложнений со стороны функции внешнего дыхания этот процесс резко замедляется. При наличии синдрома дыхательных расстройств почти у всех детей, имеющих ГКМП, в первые 48 часов жизни наблюдается выраженная дисфункция левого желудочка по типу гиподинамии, которая характеризуется крайне низким ударным объемом, сниженным систолическим объемом, укорочением диаметра левого желудочка (до 28% и ниже), увеличенными размерами левого

предсердия и нарушением временных систолических интервалов обоих желудочков. Все это свидетельствует о значительном напряжении функции сердечно-сосудистой системы у ребенка матери, больной сахарным диабетом, что определяет адаптивные его возможности и выживание.

Асфиксия и родовая травма

Увеличение частоты нервно-психических заболеваний и минимальной мозговой дисфункции у детей старшего возраста связывают с ростом перинатальных поражений ЦНС, в возникновении котороых существенную роль играет патология внутриутробного развития и родового акта (хроническая и острая гипоксия, инфекционно-токсические влияния и т.п.). Дети больных сахарным диабетом женщин как раз и составляют эту группу риска, так как слишком велико влияние всех возможных неблагоприятных факторов в период раннего онтогенеза, особенно при ИЗСД матери.

Частота рождения детей в асфиксии у больных СД женщин в 4-5 раз выше, чем в общей популяции. Даже в последние годы, когда были усовершенствованы методы контроля сахарного диабета во время беременности, частота асфиксии новорожденных сохраняется на высоком уровне (табл. 17).

Таблица 17

Частота рождения в асфиксии детей, матери которых больны сахарным диабетом

Автор	Год публикации	Число обследованных детей	Частота рождения в асфиксии (%)
Martin T.R. et al.	1979	35	18.0
Полякова Г.П.	1980	315	17.0
Olofsson et al.	1986	46	10.9
Miodovnik M. et al.	1987	122	13.0
Mimounti F. et al.	1988	165	14.5

Наиболее высокая частота асфиксии новорожденных наблюдается при ИЗСД матери. Так, по данным Я.Л.Шлессингера (1986), она составляет при ИЗСД матери — 29,7%, при ИНСД — 14,7%, а при СДБ — 8,8%.

Особенно высокий процент родившихся в асфиксии (Апгар менее 5 баллов) был отмечен Г.П.Поляковой (1985) среди детей, матери которых больны сахарным диабетом с детского и юношеского возраста (38,5% от 210 детей), при этом у 44% этих новорожденных гестационный возраст был меньше 36 нед. По данным ИАГ им.Д.О.Отта РАМН, частота рождения в асфиксии составила в 1989 г. 18% от количества детей больных матерей. Причем это в основном были дети больных ИЗСД.

Изучение значимости различных факторов в возникновении асфиксии у новорожденного ребенка при ИЗСД матери провели Miomuny и соавт. (1988) среди 165 детей, родившихся в 1978-86 гг. в Университетской клинике штата Цинциннати (США). Они установили, что на частоту асфиксии оказывают влияние: степень недоношенности, наличие у матери нефропатии, а также гипергликемии (более 8,33 ммоль/л) за 6 ч до рождения ребенка. Асфиксия чаще наблюдалась у тех недоношенных, которые родились естественным путем. Факторами риска развития гипоксии плода в родах, по их мнению, являются:

— плохой контроль сахарного диабета в III триместре беременности (гипергликемия + явление кетоацидоза);

— наличие сосудистых осложнений сахарного диабета и их прогрессирование во время беременности.

Ряд исследователей полагает, что частота рождения детей в асфиксии уменьшится в случае применения кесарского сечения без родовой деятельности, тогда как другие справедливо указывают, что плановое кесарское сечение, как правило, предпринимается при наиболее тяжелых формах ИЗСД и/или при наличии тяжелого позднего токсикоза беременных и поэтому не оказывает существенного влияния на исход. Плод оказывается при этом не только недоношенным, но и значительно отставшим по своей морфофункциональной зрелости от положенного к данному сроку, что и определяет сравнительно высокую частоту рождения в асфиксии: 19% при кесарском сечении против 15% в контрольной группе детей, родившихся естественным путем [Полякова Г.П., 1980]. Правда, кесарское сечение позволяет избежать родовой травмы, частота ее по данным Г.П.Поляковой (1980) при ИЗСД матери составляет 8,8% (от 213 детей), а при сахарном диабете беременных — 4% (от 126 обследованных детей). Наиболее частые родовые травмы — переломпы ключиц, парезы плечевых сплетений, повреждения шейного отдела позвоночника, предопределяющие

возможность ишемических поражений спинного мозга и стволовых отделов головного мозга и связанных с ними неврологических расстройств. Однако наибольшую угрозу для плода, в смысле возможности тяжелого повреждения его центральнной нервной системы, представляют не механические воздействия во время родов, а развивающаяся внутриутробная асфиксия и связанное с нею расстройство кровообращения, в частности, нарушение внутричерепной гемодинамики.

Асфиксия развивается, когда в результате нарушения маточно-плацентарного кровообращения и гемодинамики у плода происходит значительное снижение в его крови содержания O_2, увеличение CO_2 и развитие метаболического ацидоза.

Патогенез внутриутробной асфиксии плода можно представить следующим образом:

Нарушение трансплацентарной диффузии кислорода и/или транспорта кислорода от матери к плоду ведет к гипоксии плода, что на *первом этапе* активирует его компенсаторно-приспособительные механизмы. При этом происходит:

— возрастание интенсивности маточно-плацентарного кровотока;

— увеличение продукции катехоламинов, ренина, вазопрессина, глюкокортикоидов;

— повышение сосудистого тонуса и за счет этого сокращение значительной части сосудистого русла, депонирование крови в печени, что облегчает системное кровообращение плода;

— перераспределение крови с преимущественным снабжением мозга, сердца, надпочечников и уменьшение кровотока в легких, почках, желудочно-кишечном тракте и теле плода;

— увеличение сердечного выброса;

— увеличение систолического артериального и центрального венозного давления.

Включение этих механизмов обеспечивает на данном этапе поддержание нормальной оксигенации мозга, при этом PCO_2 и pH (7,25 и болеее) сохраняются в пределах нормы.

При длительно сохраняющейся гипоксии плода или при дополнительном резком уменьшении поступления O_2 в его кровоток наступает *второй этап*, для которого характерно все большее вовлечение биохимических функциональных резервов и появление признаков истощения компенсаторно-приспособительных реакций. На данном этапе наблюдается:

— усиление анаэробного гликолиза, при котором сохраняется продукция АТФ, хотя она в 18 раз меньше, чем при окислении 1 молекулы глюкозы;

— активация фосфолипаз;

— мобилизация гликогена из депо (печень, сердце, почки).

При остром кратковременном изменении оксигенации может снижаться потребление плодом глюкозы, что в сочетании с возрастающей мобилизацией его гликогенных запасов способствует снабжению глюкозой плаценты. Повышение в крови концентрации лактата за счет усиления процессов анаэробного гликолиза также является важным источником энергии для поддержания функции плаценты.

Вслед за усилением отдачи кислорода тканям (сдвиг кривой диссоциации вправо) наступает уменьшение его потребления тканями плода, что способствует развитию тканевой гипоксии. Появление респираторного ацидоза (pH 7,20-7,24) за счет возрастания CO_2, вначале компенсируемого за счет буферной системы крови, является характерной чертой данного этапа. В условиях прогрессирующей гипоксии наблюдается отхождение мекония в околоплодные воды и брадикардия, благодаря которой увеличивается продолжительность диастолы, что способствует улучшению наполнения левого желудочка и поддержанию силы сердечных сокращений. Это позволяет до поры до времени поддерживать нормальный сердечный выброс и систолическое артериальное давление. В этих условиях мозговой кровоток еще достаточен для сохранения функции органа, хотя уже возникает перераспределение крови в мозге с преимущественным снабжением подкорковых отделов.

На последнем *третьем этапе* происходит истощение компенсаторно-приспособительных реакций, что ведет к значительному снижению PO_2, развитию и прогрессированию метаболического ацидоза (pH менее 7,2). При этом каждую минуту PCO_2 повышается на 5-10 мм рт.ст., а pH снижается на 0,1. В условиях метаболического ацидоза наступает снижение сосудистого тонуса, повышение проницаемости сосудистой стенки, появление экстравазатов.

Наблюдается вначале внутриклеточный отек, затем отек тканей за счет выхода жидкости из сосудистого пространства. Нарушается синтез простагландинов, первоначальное усиление синтеза простациклина сменяется повышением содержания простагландина $F_{2\alpha}$ и тромбоксана (T_xA_2), что способствует изменению сосу-

дистого тонуса и агрегации тромбоцитов, нарушению микроциркуляции и ишемии ткани мозга.

Продолжает повышаться центральное венозное давление, падает системное артериальное давление, уменьшается сердечный выброс, возникает гипоперфузия мозга (мозговой кровоток меньше 20 мл/100 г.мин) из-за расстройства ауторегуляции мозгового кровообращения, что ведет к более глубоким нарушениям метаболизма в нервной ткани. Истощение энергетических ресурсов нарушает деятельность АТФаз, в частности, Na^+, K^+ — АТФазы. В результате увеличивается выход из клетки калия (K^+) и повышается внутриклеточное содержание натрия (Na^+), что способствует деполяризации клеточных мембран. Увеличение кальциевых каналов и повышение внутриклеточного кальция (Ca^{++}) вызывает активацию фосфолипазы A_2, что способствует усилению перекисного окисления липидов с увеличением продукции свободных радикалов кислорода и эндоперекисей, вызывающих повреждение клеточных мембран и усугубляющих расстройство микроциркуляции, особенно в мозге. Там появляются участки ишемии с последующим некрозом и таким образом необратимые изменения нервной ткани и смерть.

Тяжелое поражение нервных клеток мозга особенно отчетливо выявляется в области хвостатого ядра, таламуса и гипоталамуса, в мозговом стволе, в области дорсального ядра блуждающего нерва и в области синего пятна, т.е. зонах мозга, принимающих участие в регуляции кислородного гомеостаза организма и деятельности жизненно важных систем — сердечно-сосудистой и дыхательной. Интенсивность гипоксических поражений нервных клеток нарастает после рождения ребенка в случае затянушейся асфиксии.

Оосбенность развития внутриутробной асфиксии при диабетической фетопатии состоит прежде всего в том, что в силу нарушения гормональных и метаболических процессов с системе "мать-плацента-плод" способность плода к осуществлению компенсаторно-приспособительных реакций выражена слабо или отсутствует вообще. Так, например, при наличии гипертрофической кардиомиопатии, особенно ее обструктивной формы, сердце уже на первом этапе оказывается неспособным обеспечить увеличение сердечного выброса и контролировать систолическое артериальное давление и центральное венозное давление. Быстрое нарушение сократительной способности миокарда наступает не только из-за гипоксического его поражения, но и в результате резкого сниже-

ния энергетических резервов при отсутствии способности к быстрой мобилизации гликогенных запасов организма плода. Нарушение функции клеточных мембран и активности мембраносвязанных ферментов (АТФаз), имеющееся у плода еще до начала родов, ускоряет расстройства микроциркуляции в тканях и усугубляет тяжесть их метаболических и морфологических повреждений, что особенно касается мозговых структур.

При возникновении гипергликемии у больной диабетом матери плацента поглощает глюкозу и с высокой скоростью вырабатывает лактат, 60% которого поступает в кровоток плода и способствует возникновению ацидоза даже в условиях нормальной оксигенации плода, не говоря уже о состоянии гипоксемии, возникающей во время родовой деятельности. Увеличенный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), отличающегося высоким сродством к кислороду и сниженной способностью его отдачи тканям, также способствует быстрому развитию у плода тканевой гипоксии и метаболическому ацидозу. Ряд других особенностей метаболизма и состояния функциональных систем, изложенных в IV гл., позволяют понять, почему даже нормальный родовой акт может оказаться непереносимым для плода больной диабетом женщины. Это положение нашло убедительное подтверждение в результатах исследований П.Олофссона и соавт. (1986) (Швеция). Авторы сопоставили показатели, характеризующие состояние плода в родах на 38-39-й неделе беременности у 46 больных сахарным диабетом беременных и 46 здоровых женщин. Среди больных женщин 10 принадлежали к классу А по Уайт (среди них были 3 с диабетом беременных), 16 — к классу В, 5 — к классу С, 12 — к D и 3 к классу F. Диабет у всех женщин на протяжении беременности был хорошо компенсирован (средний уровень глюкозы в крови в III триместре беременности составил 4,48 ммоль/л (колебания 3,1-7,2). Масса тела плодов больных женщин составила 3501, а у здоровых — 3361 г. Несмотря на это в группе больных в 2 раза чаще у плодов выявлялись нарушения сердечного ритма (тахикардия, брадикардия, снижение вариабельности кардиоинтервалов, повторные поздние децелерации и т.п.), причем они имели место только в классах В - F. Появление симптомов асфиксии плода послужило показанием к операции кесарева сечения у 17,9% больных СД родильниц, 10,9% детей больных матерей имели на первой минуте оценку по шкале Апгар менее 7 баллов, тогда как случаев рождения в асфиксии у плодов здоровых женщин не было.

Ацидоз в крови из пуповины выявлен у 26,9% детей только в группе больных матерей. Авторы справедливо полагают, что толерантность к родовому стрессу и способность к осуществлению адаптивных реакций у плодов больных СД рожениц, оказываются значительно сниженными, что требует проведения тщательного мониторного контроля за их состоянием в целях своевременного оказания адекватной акушерской помощи роженице и необходимого объема реанимационных мероприятий ребенку, родившемуся в асфиксии.

После рождения дальнейшее развитие болезненного процесса обусловлено в основном продолжающейся гипоксией из-за длительно не наступающей нормализации внешнего дыхания и гемодинамики, что усугубляет нарушение функций ЦНС ребенка.

Для обозначения клинических проявлений, связанных с гипоксией, у новорожденных детей стал широко применяться термин “нарушение мозгового кровообращения”. Это название подчеркивает, что в основе патогенеза болезни лежит нарушение регулирующих функций ЦНС, связанное с расстройством кровоснабжения и гипоксией мозга. С учетом динамичности патологического процесса Ю.Я.Якунин и соавт. (1979) считают возможным использовать термин “энцефалопатия”.

Клиническая картина нарушения мозгового кровообращения, особенно смена стадий болезни, у недоношенных новорожденных больных матерей выражена менее четко, чем у детей здоровых женщин, у них превалирует угнетение жизненных функций.

Первая стадия болезни характеризуется значительным снижением мышечного тонуса вплоть до атонии и отсутствия активных движений, рефлексы заторможены, сосательный и глотательный рефлексы могут отсутствовать, кожные покровы бледные с цианотичным оттенком, холодные на ощупь.

Характерным симптомом является расстройство дыхания: дыхательные движения могут быть частыми и поверхностными или редкими и глубокими, прерываются остановками дыхания. Нередко на вдохе появляется втягивание в области прикрепления диафрагмы, выдох сопровождается стоном.

У большинства недоношенных детей, родившихся на 34-36-й неделе беременности, вслед за периодом угнетения ЦНС через несколько часов наступает *вторая стадия — возбуждение*. Она выражается в расстройстве сна, повышении возбудимости и реактивности, изменении мышечного тонуса и рефлексов, появлении

судорожной готовности и нарушений вегетативных функций — ритма дыхания, сердечной деятельности, гемодинамики. В случае выздоровления ребенка симптомы исчезают постепенно в течение нескольких дней. При неблагоприятном течении болезни стадия возбуждения сменяется снова общей депрессией.

Третья стадия болезни, сменяющая стадию возбуждения, характеризуется общей вялостью ребенка, малоподвижностью, ослабленной реакцией на внешние раздражения, сонливостью, медленным сосанием. Эта стадия более продолжительна, чем предыдущие.

В наиболее тяжелых случаях стадия угнетения функций ЦНС вплоть до полной арективности сохраняется более длительно. Вялость, гипотония, арефлексия характерны для самых незрелых недоношенных детей. Клиническая катина внутричерепной травмы новорожденных в первые часы и дни жизни не определяется исключительно локализацией мозгового кровоизлияния, а связана с глубокими нейродинамическими нарушениями, возникающими в головном мозге в результате расстройства мозгового кровобращения, гипоксии и отека. Вслед за функциональными расстройствами состояния сосудистой системы мозга могут наступать грубые нарушения сосудистой стенки, кровоизлияния, гибель нервных клеток, образование очагов опустошения. Быстрота развития необратимых процессов, их локализация и обширность распространения определяют динамику клинической катины и исход болезни.

Наличие судорожного синдрома еще не говорит о тяжелом прогнозе, но появление судорог в первые 12 ч жизни и сохранение судорожной готовности в течение 1-й недели жизни является прогностически неблагоприятным признаком. Тяжелые неврологические последствия чаще наблюдаются у тех детей, которые остаются гипотоничными и ареактивными вплоть до конца 1-й недели жизни. Показано, что только комплексная оценка неврологического статуса в динамике в этот период жизни дает основания для суждения о прогнозе развития ребенка. К сожалению, это касается лишь прогноза тяжелых неврологических расстройств у недоношенных детей, родившихся на 34-36-й неделе беременности, тогда как прогнозировать относительно легкие нарушения и минимальную мозговую дисфункцию на основе только клинической картины заболевания не представляется возможным.

Что же касается недоношенных детей, родившихся на 32-33-й неделе беременности и раньше, то у них еще труднее определить

тяжесть поражения ЦНС на основании клинической картины заболевания. Только при стойкой атонии, частых приступах апноэ и судорожном синдроме, возникающем в течение первых 10 дней жизни, можно предвидеть неблагоприятный исход.

При нарушении мозгового кровообращения I степени, т.е. при легких формах с быстро наступающей компенсацией поражений, вызванных гипоксией, состояние ребенка улучшается между 3-5 днями жизни, возбуждение исчезает, наступает нормализация тонуса и рефлексов, кожные покровы принимают розовую окраску. Такой исход чаще наблюдается у более зрелых недоношенных детей. При нарушении мозгового кровообращения II степени нормализация тонических и рефлекторных реакций наступает лишь к концу первой или на второй неделе жизни.

При тяжелом заболевании — нарушении мозгового кровообращения III степени — клинические проявления выражены резче, быстро усиливается ацидоз, развивается глубокая депрессия, угасают рефлексы и наступает смерть. В подобных случаях на вскрытии, как правило, находят обширные кровоизлияния в мягкую мозговую оболочку и сосудистые сплетения боковых желудочков, а также отек и кровоизлияния в ткань мозга и поэтому часто смерть недоношенного ребенка относят в рубрику "родовой внутричерепной травмы". Однако в клинической картине таких случаев не имеется особых симптомов, на основании которых можно было бы с уверенностью поставить диагноз внутричерепного кровоизлияния и определить его локализацию. Очаговая симптоматика у недоношенных детей, как правило, отсутствует, превалируют общемозговые симптомы, поэтому разделение этих кровоизлияний на гипоксические и травматические у недоношенных новорожденных носит весьма условный характер. Использование УЗИ позволяет определить характер структурных повреждений головного мозга — кровоизлияния в желудочки и ткань мозга, ишемические нарушения, перивентрикулярную лейкомаляцию и порэнцефалия.

Необходимо подчеркнуть, что поражение мозга, обусловленное острой гипоксией, наслаивается на имеющееся до рождения отставание или нарушение его морфофункционального развития в связи с неблагоприятным влиянием сахарного диабета матери (см. гл. 4). Кроме того, гипогликемия, ацидоз, гипокальциемия, гипербилирубинемия и др., характерные для детей больных СД матерей синдромы, могут усугубить нарушения метаболизма мозговых структур. Поэтому особую значимость приобретает оценка

тяжести поражения ЦНС и прогноза развития ребенка. Как показали результаты наших клинических и нейрофизиологических исследований, о перинатальной энцефалопатии и связанных с ней неблагоприятных последствиях можно судить лишь только на основании комплексной оценки способности ЦНС ребенка к восстановлению нарушенных функций и поддержанию нормальных темпов закономерного онтогенетического развития. Задержка психомоторного развития ребенка на первом году жизни наблюдается, как правило, в тех случаях, когда на первой неделе жизни и в возрасте 38-40 недель от момента зачатия выявляется диссоциация темпов развития тонических и рефлекторных реакций, а именно, формирование рефлексов новорожденного отстает на 2-4 недели [Фоменко Б.А., 1993].

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности различных методов прогноза неврологических последствий у недоношенных детей показывает, что одинаковой чувствительностью и специфичностью обладают: метод компьютерной томографии, УЗИ обследование и сочетание этих методов с клинической оценкой состояния новорожденного ребенка. На основании накопленных данных рекомендуется у недоношенных детей, родившихся при сроке беременности менее 33 нед и получающих интенсивную терапию, проводить серийное УЗИ на 5-й день жизни, на 3-й неделе и в возрасте, соответствующем 38-40 нед гестации. Оценка неврологического статуса с обращением особого внимания на состояние пассивного и активного мышечного тонуса должна также проводиться в динамике при гестационном сроке 38-40 нед и в 3-х месячном возрасте. Считают, что прогноз развития благоприятный, если УЗИ не выявило нарушений или обнаружило внутрижелудочковые кровоизлияния и при этом неврологических отклонений у ребенка не выявляется [Amiel-Tisson C., 1987; Bottos H. et al., 1988].

Большой вклад в прогностическую оценку дает исследование вызванных потенциалов в ответ на звуковое воздействие, что также требует наличия специальной аппаратуры. Установлено, что если вызванный ответ отсутствует при выписке и через неделю, то ребенок нуждается в наблюдении специалиста.

Хотя использование УЗИ и других методов исследования позволяет уточнить характер и локализацию поражения мозговых структур, но они не дают возможности судить о степени нарушения регуляторных функций ЦНС и способности к реализации ком-

пенсаторных реакций, обеспечивающих становление интегративной деятельности ЦНС, что по-существу во многом определяет дальнейшее нервно-психическое развитие ребенка.

С точки зрения оценки повреждения функций ЦНС и способности их к восстановлению особое значение приобретают нейрофизиологические методы исследований: оценка биоэлектрической активности и вызванных потенциалов мозга, электрополиграфическая характеристика циклической организации сна. В настоящее время установлена тесная связь между характером биоэлектрической активности мозга и его морфофункциональным развитием, выделены патологические типы биоэлектрической активности, стойкое выявление которых у детей на 1-й неделе жизни может иметь прогностическое значение. Однако данные ЭЭГ и характеристика вызванных потенциалов только тогда являются информативными, если они анализируются с учетом функционального состояния ЦНС в момент исследования. Анализ только ЭЭГ, даже если исследование проводилось в динамике на 1-й неделе, не позволяет прогнозировать неврологические последствия. Наш собственный многолетний опыт и данные литературы свидетельствуют о том, что нейрофизиологические аспекты диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС должны касаться оценки способности ЦНС к координации и интеграции деятельности функциональных систем организма. Показателем формирования этой способности в раннем онтогенезе человека является процесс становления циклической организации сна, который начинается еще в период внутриутробного развития и заканчивается в первые дни и недели жизни.

Нами установлено, что у детей, перенесших асфиксию, прежде всего нарушается связь между характером биоэлектрической активности мозга, вегетативными и двигательными реакциями, т.е. страдают в первую очередь филогенетически более молодые структуры и функциональные связи, нарушаются корково-подкорковые взаимоотношения. При глубоком поражении мозга с вовлечением стволовых структур выявляется полное отсутствие взаимосвязи между вегетативными и двигательными реакциями, т.е. регистрируется так называемый недифференцированный сон. Отсутствие циклической организации сна у недоношенных детей, достигших 35-36 нед гестации, является неблагоприятным признаком, тем более, если оно констатируется при исследовании в динамике на 7-10-й дни жизни ребенка.

В этих случаях устанавливается диагноз “перинатальной энцефалопатии”, требующий проведения непрерывного динамичного индивидуального комплексного лечения в условиях специализированного стационара.

Особенности клинического течения некоторых внутриутробных инфекций

Глубокие гормональные и иммунологические перестройки, возникающие во время беременности в организме больных СД, определяют высокую их чувствительность к бактериальной инфекции и способствуют обострению латентных очагов инфекции. Особенно этому подвержены больные ИЗСД, у которых значительно ослаблена функция основных эффекторных клеток (нейтрофилов, моноцитов, естественных клеток — киллеров), участвующих в неспецифической иммунной защите организма [Тронько Н.Д. и др., 1989]. Возникает опасность инфицирования внутриутробного плода особенно при наличии урогенитальных заболеваний (пиелонефрит, цистит, кольпит, цервицит и др.). Возбудители урогенитальных инфекций в современных условиях представляют собой смешанную аэробно-анаэробную флору. Вместе с тем, показано, что у беременных, больных сахарным диабетом, сравнительно часто обнаруживаются микоплазмы, хламидии или их сочетания. В связи с этим в настоящей главе мы остановимся на особенностях течения внутриутробных инфекций, вызванных этими возбудителями.

Понятие “внутриутробная инфекция” подразумевает различные поражения плода, связанные с инфекционным процессом, развивающимся в его организме до или после рождения при том, что заражение плода от матери происходит до рождения гематогенным путем через плаценту или путем ретроградного распространения возбудителя из половых органов женщины.

При бактериальных инфекциях в большинстве случаев имеет место восходящая инфекция. Возбудители, поражающие слизистую оболочку влагалища, уретры, шейку матки, эндометрий, придатки, проникают в околоплодные воды через разрывы плодных оболочек или даже при целых плодных оболочках, вызывая развитие в них воспалительных реакций (децидуит, хориоамнионит). Заражение плода происходит при заглатывании и аспирации инфицированных околоплодных вод. Характер поражения плода

зависит от степени его зрелости в момент инфицирования, а также от массивности заселения возбудителя и его микробиологических свойств.

Известно, что формирование механизмов неспецифической защиты происходит задолго до рождения, однако эффективность их действия против инфекционных агентов во многом определяется взаимосвязью со специфическими реакциями. Что же касается показателей специфического иммунитета, то до рождения плод обеспечивается защитой за счет легко проходящего через плаценту материнского IgG, концентрация которого в сыворотке плода уже в течение II триместра беременности достигает уровня концентрации этого иммуноглобулина в крови матери [Милер И., 1983]. В конце внутриутробного периода плод может самостоятельно осуществлять синтез небольших количеств IgG. Начало образования IgM в организме плода относится к 20-й неделе внутриутробного развития, а синтез IgA начинается только после 20-го дня жизни.

При заболевании матери сахарным диабетом даже у родившихся в срок детей выявлено нарушение хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов, что указывает на качественные особенности в системе фагоцитоза [Khan N. et al., 1982]. У недоношенных детей более существенные изменения функциональной активности макрофагов, гранулоцитов и тучных клеток в сочетании с низким содержанием комплемента (C_3), фибонектина и других опсонинов и дефектами антителообразования определяют склонность их к генерализации инфекции и развитию бактериального сепсиса.

При далеко зашедшем процессе плод обычно рождается в асфиксии, что затрудняет диагностику внутриутробных инфекций, так как патологическую симптоматику относят в большинстве случаев за счет перенесенной гипоксии. Кроме того, поражение ЦНС, сердца, легких и других органов плода, а также особенности метаболизма, обусловленные наличием диабетической фетопатии, создают дополнительные сложности ранней диагностики инфекционного процесса. В ИАГ им. Д.О. Отта РАМН, который много лет занимается проблемой внутриутробных инфекций, проводя подробное клиническое, микробиологическое, серологическое, иммунологическое, а в случае смерти и патоморфологическое исследование, частота заболеваний среди детей больных ИЗСД матерей за период 1985-90 гг. колебалась от 4% до 6%, тогда как в

общей популяции доношенных детей она составила 0,17-0,3%, а среди недоношенных — 0,4-1,3%.

Микоплазменная инфекция

Микоплазмы — это мельчашие микроорганизмы, занимающие промежуточное место между бактериями и вирусами. В отличие от бактерий они не имеют плотной клеточной стенки, их цитоплазматическая мембрана состоит из липопротеина и содержит холестерол. По своей величине они приближаются к вирусам, но в отличие от последних содержат и ДНК, и РНК [Begue P. et al., 1975]. Из всех известных видов микоплазм наиболее важную роль в инфицировании плода играют M.Hominis и Ureaplasma Urealyticum.

Попадая на слизистую оболочку глаз, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и половых органов ребенка микоплазма интенсивно размножается. Возбудитель может прикрепляться к клеткам реснитчатого эпителия и вбуравливаться между ними, способствуя их слущиванию [Denny N. et al., 1971]. В дальнейшем микоплазма внедряется в клетку, воздействуя на ее метаболизм и хромосомный аппарат [Allison A.C., Paton G.R., 1966].

Микоплазменная инфекция у плода может возникать на различных стадиях внутриутробного развития и нередко является причиной спонтанных абортов и преждевременных родов [Башмакова М.А., 1972]. Вероятно, с этим связана в 3 раза большая частота выявления M.Hominis у недоношенных, по сравнению с доношенными детьми [Yjltsman R.B. et al., 1989].

Внутриутробная микоплазменная инфекция у новорожденных проявляется в виде пневмонии, менингита, конъюнктивита, подкожных абсцессов, а также, вероятно, играет этиологическую роль в возникновении персистирующей легочной гипертензии и бронхолегочной дисплазии [Gassell G.H. et al., 1988; Waites K.B., 1988, 1989; Holrzman R.B. et al., 1989].

Микоплазменная пневмония носит, как правило, интерстициальный характер, поэтому вначале у новорожденного ребенка отсутствуют отчетливые физикальные явления со стороны легких. Наблюдается умеренно выраженная одышка, несколько затрудненное и ослабленное дыхание, периоральный цианоз. Чем менее зрелым является ребенок, тем больше клиническая картина микоплазменной пневмонии сходна с болезнью гиалиновых мембран

легких. Особенность клинического течения микоплазменного поражения легких у детей, родившихся на 35-36-й неделе беременности и позже и имеющих признаки диабетической фетопатии, состоит в первоначальном развитии синдрома “персистирующей пульмональной гипертензии”. При этом на рентгенограмме выявляются усиление сосудистого рисунка и грубые двухсторонние затемнения, указывающие на наличие интерстициального процесса. В ряде случаев определяются участки эмфиземы, спонтанный пневмоторакс и отек.

Механизм развития персистирующей пульмональной гипертензии, возможно, связан с влиянием микроорганизмов или продуктов их метаболизма на процессы перекисного окисления липидов, что ведет к усилению метаболизма арахидоновой кислоты и возрастанию синтеза тромбоксана и лейкотриенов, ответственных за повышение сосудистого тонуса, бронхоспазм и нарушение микроциркуляции в легких. Подобный механизм описан в отношении стрептококков группы В, пневмококков и эндотоксина E.coli [Shankaran N. et al., 1982]. Увеличение продукции фосфолипазы А и С недавно обнаружено в трех серологических вариантах U.Urealyticum.

В последние годы появились указания на сочетание *пневмонии с микоплазменным менингитом или менингоэнцефалитом.* При этом у ребенка отмечается вялость, сонливость, снижение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов, склонность к гипотермии, нередко возникают тонико-клонические судороги. УЗИ выявляет вентрикуломегалию, внутрижелудочковые кровоизлияния. Возможно образование абсцессов мозга и гидроцефалии с последующей задержкой нервно-психического развития ребенка [Waites K.B. et al., 1988]. В крови больных детей обнаруживается стойкий лейкоцитоз нейтрофильного характера, а у наименее зрелых — напротив, лейкопения.

Возбудитель (U.Urealyticum или M.Hominis) может быть выделен из крови и/или из аспирата содержимого трахеи, из слизи с задней стенки глотки, а также из спинномозговой жидкости.

Хотя диагностика микоплазменной инфекции в раннем неонатальном периоде представляет большие трудности, но заподозрить заболевание у ребенка больной СД матери можно на основании устойчивости неврологических симптомов и дыхательной недостаточности, несмотря на проводимую интенсивную терапию. Необходимо принимать во внимание данные анамнеза (указания на

выкидыши, хронический аднексит), особенности родового акта (преждевременный разрыв околоплодных оболочек, длительный безводный промежуток) и течение послеродового периода у матери (субфебрилитет, субинволюция матки, эндометрит). Убедительным доказательством внутриутробного микоплазмоза является выделение возбудителя у ребенка и матери. Для подтверждения клинического диагноза внутриутробной инфекции большое значение имеет гистологическое исследование плаценты и оболочек, выявляющее характерные для инфекционного процесса воспалительно-дегенеративные изменения.

Наши наблюдения также показывают, что у новорожденных детей, имеющих признаки внутриутробной инфекции, содержание IgM в крови пуповины выше максимального нормального уровня (0,2 г/л), часто обнаруживается IgA, причем к 7 дню жизни уровень иммуноглобулинов существенно возрастает. Ранняя диагностика заболевания позволяет своевременно назначать специфическую терапию (эритромицин) в сочетании с антиоксидантами, иммуноглобулинами и интерфероном.

Хламидийная инфекция

Широкое распространение урогенитальных хламидиозов вызвало увеличение частоты этой патологии среди беременных женщин и повысило опасность внутриутробного инфицирования плода. Воспалительные заболевания урогенитального тракта у матерей, а также конъюнктивиты и пневмонии у новорожденных детей вызываются одним серотипом Chl.Trachomatis Д-К, который поражает только цилиндрический эпителий.

Микроорганизм Chl.Trachomatis (элементарное тело), внедрившись в клетку хозяина путем пиноцитоза, оказывается защищенным от деструкции фагосомальной мембраной. Спустя несколько часов внутри клетки элементарное тело трансформируется в ретикулярное тело, которое для своего собственного роста использует АТФ, вырабатываемую клеткой хозяина. В этой стадии микроорганизм становится метаболически активным и начинает синтезировать новый белок. Ретикулярное тело делится в течение 18-24 ч, после чего формируются новые инфекционные элементарные тела, заполняющие клетку хозяина. Процесс размножения повторяется до тех пор, пока клетка не разрушится.

Chl.Trachomatis выходят в межклеточное пространство, инфицируя смежные клетки эпителия.

Особенности размножения микроорганизма в сочетании с состоянием макроорганизма определяют более длительный, чем при других инфекциях, латентный период между моментом инфицирования и появлением клинической симптоматики. С особенностями размножения микроорганизма связан тот факт, что лейкоцитарная реакция и тканевой отек — признаки воспаления — развиваются медленно, в связи с чем хламидийная инфекция имеет незаметное начало и малосимптомное течение. У беременных она проявляется в виде цервицитов и острых уретритов. При цервицитах отмечается выделение слизи желтого цвета или в шеечном секрете обнаруживаются полиморфноядерные лейкоциты (10 и более). При острых уретритах беспокоят частые мочеиспускания, причем отсутствует гематурия. Имеется лейкоцитурия (8 и более лейкоцитов в кубике мочи), но посев мочи стерилен. Стойкость симптомов позволяет заподозрить у беременной хламидийную инфекцию. При хламидийной инфекции часто наблюдаются выкидыши и преждевременные роды. Считают, что наиболее высок риск поражения плаценты, оболочек и инфицирования околоплодных вод при заражении женщины во время беременности. В тех случаях, когда беременность наступает на фоне хронической хламидийной инфекции, наличие у беременной антител к возбудителю препятствует распространению инфекции.

В послеродовом периоде у инфицированных женщин в 4 раза чаще, чем обычно, наблюдаются эндометриты. Кроме того, возможны субфебрилитет, неясной природы лейкоцитоз, субинволюция матки, расхождение швов после оперативных вмешательств. Из анамнеза удается установить наличие у этих женщин хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, аднексита, а также указания на нарушения функции желудочно-кишечного тракта и частые пневмонии у их детей. Мы останавливаемся столь подробно на особенностях проявления хламидийной инфекции у матерей, так как только целенаправленный анализ анамнеза, особенностей течения родового акта и послеродового периода не только при настоящих, но и при предыдущих родах может служить ключом к пониманию возможной хламидийной этиологии заболевания новорожденного и к своевременному микробиологическому обследованию ребенка и матери.

Что же касается особенностей клиники и диагностики хламидийной инфекции у новорожденных детей, то до недавнего времени считалось, что при инфицировании в момент прохождения через родовые пути симптомы заболевания появляются обычно на 4-12-й неделе жизни в виде конъюнктивита или пневмонии с характерным мучительным приступообразным кашлем.

Результаты клинико-лабораторных и микробоиологических исследований, проведенных в ИАГ им.Д.О.Отта РАМН, показали, что заболевание у детей проявляется уже в первые часы и дни жизни, причем только своевременная специфическая терапия позволяет снизить летальность и избежать неблагоприятных осложнений [Башмакова М.А., 1990; Евсюкова И.И. и др., 1990; Савичева А.М., Перккер В.Е., 1990; Патрушева Е.Н., Савичева А.М., 1991]. Прежде всего следует подчеркнуть, что инфицирование ребенка хламидиями в большинстве случаев происходит еще до прохождения через родовые пути путем заглатывания или аспирации околоплодных вод и оседания возбудителя на слизистой конъюнктивы, вульвы или уретры. Так, хламидийная инфекция была выявлена нами у 10 детей, извлеченных с помощью операции кесарева сечения, предпринятой в 6 случаях еще до начала родовой деятельности. Поэтому в зависимости от времени, прошедшего с момента инфицирования до рождения ребенка, врач сталкивается с различной степенью выраженности симптомов заболевания как у доношенных, так и у недоношенных детей:

— внутриутробный сепсис с тяжелым поражением внутренних органов (головной мозг, легкие, печень, почки, кишечник, селезенка и т.д.), ведущим к нарушению их функции, рождению в глубокой асфиксии и к гибели ребенка в первые минуты и часы жизни;

— наличие уже с первых часов жизни неспецифических проявлений заболевания, сходных с постгипоксическим состоянием, и последующее бытрое развитие синдрома дыхательных расстройств (у недоношенных детей) или пневмонии (чаще у доношенных);

— латентное течение инфекции в первые 4-5 дней жизни, затем появление неспецифических проявлений заболевания к концу 1-й — на 2-й неделе жизни ребенка и при отсутствии специфической терапии — развитие пневмонии, конъюнктивита.

Первые две, наиболее тяжелые формы заболевания, наблюдаются, как правило, у недоношенных детей. однако необходимо подчеркнуть, что для всех новорожденных независимо от степени

их зрелости первичным проявлением заболевания является нарушение функций ЦНС: беспокойство, расстройства сна и терморегуляции, срыгивание, изменение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов новорожденных. У наименее зрелых недоношенных детей доминирует картина угнетения функций ЦНС вплоть до появления апноэ. Вторым проявлением внутриутробной хламидийной инфекции, идущим параллельно с симптоматикой со стороны ЦНС или несколько запаздывающим, является нарушение центральной гемодинамики. Это выражается в раннем появлении приглушенности сердечных тонов и систолического шума, наиболее интенсивного ближе к основанию сердца. На ЭКГ выявляются признаки перегрузки правых отделов сердца, а на рентгенограмме отмечается увеличение размеров сердца за счет правых его отделов и нарушение гемодинамики в легких ("влажные легкие").

Характер ранних проявлений заболевания можно связать с усиливающейся активацией мембранолитических процессов под влиянием все возрастающих продуктов жизнедеятельности размножающихся микробов и разрушающихся клеток хозяина. Активация метаболизма арахидоновой кислоты ведет к избыточному образованию эндоперекисей, что при незрелой антиоксидантной системе и/или при быстром ее истощении ведет к повреждению клеточных мембран и нарушению функций на клеточном, органном и системной уровнях.

По-видимому, наиболее активно процессы идут в легких и желудочно-кишечном тракте (куда раньше всего и в больших количествах попадает возбудитель), далее — в сосудистом русле, где изменение продукции простагландинов и нарушение соотношения тромбоксан-простациклин ведут к расстройству микроциркуляции и тканевой гипоксии. Поэтому поддерживается высокое сопротивление в сосудах малого круга кровообращения, сохраняются открытыми фетальные коммуникации (артериальный проток, овальное отверстие), возникает гипоксически-ишемическое поражение миокарда, изменяется его сократительная способность и развивается недостаточность по правожелудочковому типу. В результате сброса крови справа налево поддерживается гипоксемия, что ведет к появлению цианоза кожных покровов и одышки. Выраженное нарушение функции внешнего дыхания появляется позднее, а вначале наблюдается поверхностное, жесткое дыхание, иногда необильные мелкопузырчатые хрипы.

Воспалительная инфильтрация в легких, чаще справа, на рентгенограмме выявляется лишь к концу 1-й недели жизни у 40% детей, у остальных — на 2-3 неделе, что во многом зависит от массивности аспирации околоплодных вод.

Недоношенные дети с внутриутробной хламидийной инфекцией рождаются гипотрофичными, часто в асфиксии и имеют раньше клинические проявления синдрома дыхательных расстройств (уже с первых часов жизни), причем, как правило, отмечается необходимость подачи все возрастающих концентраций кислорода с целью поддержания оксигенации тканей хотя бы на самых низких допустимых границах (40-50 мм рт.ст.). У наименее зрелых детей в последующем развивается бронхолегочная дисплазия.

Для хламидийной инфекции (особенно у недоношенных детей) характерно раннее появление и постепенное (к 5-6 дню жизни) нарастание желтухи кожных покровов, нередко наличие гипербилирубинемии требует проведения заменного переливания крови. В наиболее тяжелых случаях присоединяются геморрагические явления по типу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или мелены.

Изменения со стороны крови при хламидийной инфекции выражаются в умеренной анемизации, длительном сохранении относительного нейтрофилеза, увеличении к 7-10 дню жизни числа эозинофилов (7 и более) и моноцитов (более 10).

У новорожденных, матери которых больны СД, клиническое течение хламидийной инфекции во многом зависит от наличия и степени выраженности диабетической фетопатии, особенно таких ее проявлений как кардиомиопатия и задержка морфофункционального развития ЦНС.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что при умеренно выраженных признаках диабетической фетопатии закономерности развития заболевания соответствуют вышеописанным. Однако у недоношенных детей от матерей, больных ИЗСД, нарушения гемодинамики, вызванные хламидийной инфекцией, накладываются на очень неблагоприятный фон — кардиомиопатию в сочетании с незрелостью нервно-гуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Это ведет к раннему (в первые 24-76 ч жизни) появлению тахикардии, нередко пароксизмальной, усилению второго тона над легочной артерией, появлению систолического или систоло-диастолического шумов транзиторного характера вследствие относительной недостаточности атриовентрикулярных кла-

панов и сохранения фетальных шунтов. На ЭКГ выявляются нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, а также признаки гипоксии миокарда.

При эхокардиографическом исследовании сердца отмечаются признаки гипертрофии правых отделов сердца и левого предсердия, нарушение сократимости миокарда. У всех детей вплоть до конца 1-й недели жизни сохраняется высокое давление в малом круге кровообращения, о чем свидетельствует увеличение отношения длительнности фазы предизгнания к фазе изгнания правого желудочка, более чем в 1,5 раза. Сохранение легочной гипертензии в сочетании с нарушением кинетики атриовентрикулярных клапанов и гипоксическим поражением миокарда ведет к кардиомегалии и быстрому развитию недостаточности кровообращения. Все это чрезвычайно затрудняет диагностику хламидийной инфекции, что подтверждает приводимая ниже история заболевания.

Мальчик Т. был извлечен на 39-40 неделе беременности с помощью операции кесарева сечения, предпринятой без родовой деятельности в связи с рубцом на матке у женщины, страдающей ожирением и сахарным диабетом беременных. Последний был установлен на 28-й неделе беременности, с помощью диеты уровень сахара в крови поддерживался в пределах нормы. Беременность вторая, протекала с умеренным повышением артериального давления с 31-32-й недели, отмечались отеки голеней, следы белка в моче, многоводие.

Масса тела ребенка 3300 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Признаки диабетической фетопатии отсутствовали. Через час после рождения у ребенка отмечено снижение мышечного тонуса, появление тремора конечностей. На 2-е сутки жизни усилилась мышечная дистония, наблюдалось оживление и быстрое истощение физиологических рефлексов новорожденых, расстройство сна. На фоне нарастания неврологических нарушений появилась тахикардия (150 и более ударов в минуту, одышка (вначале 70-75, а затем до 100 дыханий в минуту). Пульсация периферических сосудов была ослаблена, систолическое артериальное давление — 60 мм рт.ст., диастолическое — 42 мм рт.ст. Кожные покровы были бледными с “сероватым” оттенком. Напряжение кислорода в тканых поддерживалось на уровне 65-75 мм рт.ст. при 40% концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. К концу 3-х суток появился систолический шум на основании сердца, усиление II тона над легочной артерией. Сохранялись тахикардия и одышка. Дыхание носило поверхностный характер с небольшим участием вспомогательных мышц, на высоте вдоха сзади в нижних отделах легких выслушивались мелкопузырчатые хрипы. Отмечалось увеличение печени, появление отеков голеней. По данным ЭКГ имелись признаки гипоксии миокарда и перегрузки правого и левого предсердий. Эхокардиографическое исследование показало утолщение и снижение подвижности задней стенки левого желудочка, нарушение сократительной способности миокарда, признаки повышения давления в малом круге кровообращения, увеличение в 2 раза диаметра левого предсердия.

Учитывая особенности клинической катины заболевания не исключалась возможность врожденного порока сердца с развитием недостаточности кровообращения.

Вместе с тем, наличие дыхательной недостаточности в сочетании с лейкоцитозом нейтрофильного характера позволяло заподозрить развитию у ребенка пневмонии, в связи с чем была начата антибактериальная терапия (ампициллин, иммуноглобулины). В последующие дни состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, несмотря на проводимое лечение, направленное на нормализацию функции миокарда, гемодинамики и метаболических процессов. На 4-й день появились тонико-клонические судороги. УЗИ головного мозга выявило наличие вентрикуломегалии. Рентгенографическое исследование показало усиление тени корней легких и прикорневого легочного рисунка (по застойному типу), наличие перибронхиальной инфильтрации справа в нижнем легочном поле, значительное увеличение размеров сердца за счет правого предсердия и обеих желудочков.

На 5-й день жизни давление в легочной артерии составляло 70 мм рт.ст., тогда как систолическое артериальное давление колебалось от 45 до 85 мм рт.ст. Высокое сопротивление сосудов малого круга кровообращения способствовало шунтированию крови справа налево через артериальный проток и овальное окно, что приводило к развитию тканевой гипоксии и метаболического ацидоза. Наблюдалось увеличение печени и селезенки. В крови сохранялся лейкоцитоз нейтрофильного характера, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, моноцитоз, тромбоцитопения (80.000). Развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и при нарастающей сердечно-легочной недостаточности ребенок умер. На основании клинической катины заболевания был поставлен диагноз — внутриутробная инфекция. Этиология заболевания оставалась неясной, так как микробиологическое обследование, проведенное на 3-и сутки жизни не выявило стрептококков группы B, хламидий, микоплазмы, имелся лишь умеренный рост Kl.Pneumonia в посевах слизи из зева и носа. В качестве сопутствующей патологии не исключался врожденный порок сердца. При патоморфологическом обследовании диагноз был подтвержден: имелась двухсторонняя пневмония, эрозивный колит, катаральное воспаление лимфатических узлов брыжейки; дистрофия печени, акцидентальная трансформация тимуса. Имелась гипертрофия миокарда, широкое овальное отверстие, относительная недостаточность трикуспидального клапана. В результате микробиологического исследования из легких, кишечника, почек, мозга были выделены Chl.Trachomatis.

Таким образом, на ранних этапах развития заболевания возникает необходимость решить вопрос, являются ли изменения со стороны сердечно-сосудистой системы первичными, связанными с врожденным пороком развития, или они возникают как реакция на воздействие инфекционного фактора, вызвавшего первичные изменения микроциркуляции в легких.

Только комплексная оценка данных анамнеза, позволяющих отнести ребенка в группу риска развития инфекционного процесса, а также появление других клинико-лабораторных признаков заболевания может указать на необходимость прицельного микробиологического обследования новорожденного и матери. Материалом для исследования у детей служат мазки с конъюнктивы нижнего века, задней стенки глотки, вульвы, а у родильниц — из цервикального канала. Выявление антигена Chl.Trachomatis осу-

ществляется методом иммуноферментного анализа, а также методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами. Кроме того, можно выделять хламидии в культуре клеток. Наличие в крови специфических антихламидийных антител в диагностическом титре 1:64 также служит убедительным подтверждением наличия хламидийной инфекции, выявление которой является основанием для назначения комплексной патогенетической терапии.

Лечение хламидийной инфекции включает применение эритромицина в сочетании с антиоксидантами и интерфероном.

ГЛАВА 9. ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ АДАПТАЦИИ И ВЫХАЖИВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ, МАТЕРИ КОТОРЫХ БОЛЬНЫ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Длительность процесса адаптации новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом, зависит не столько от их гестационного возраста, сколько от тяжести диабетической фетопатии, обусловленной недостаточной компенсацией СД матери. Показателем завершенности адаптации к новым условиям жизни является восстановление первоначальной массы тела, которое у большинства детей с диабетической фетопатией происходит только к концу 3-4-й недели жизни. Поэтому профилактика нарушений адаптации детей больных СД матерей должна строиться на патогенетических принципах. Первое условие — полная компенсация СД еще до наступления беременности. Результаты наших научных исследований и многолетний опыт выхаживания детей больных диабетом матерей дают нам основание понимать под “компенсацией” заболевания у матери не только стабилизацию в определенных пределах нормы показателей гликемии, но и приведение к норме обмена веществ в целом. Особенно важно сохранить относительную стабильность достигнутых показателей во время беременности, своевременно использовать все средства для профилактики осложнений беременности, обратив особое внимание на санацию очагов инфекции.

Однако, как показывают наши наблюдения, при равитии беременности на фоне тяжелого ИЗСД не всегда удается достичь устойчивой его компенсации. При этом возникают существенные изменения структурно-функционального состояния клеточных мембран, значительно активизируются процессы перекисного окисления липидов в организме матери и ребенка.

Учитывая высокую корреляционную связь нарушений фосфолипидного спектра клеточных мембран у плода с таким же процессом у матери, есть основание считать целесообразной попытку улучшить структурно-функциональное состояние клеточных мембран у новорожденных путем введения матери экзогенных фосфолипидов (препарата Эссенциале).

Так, Э.К.Айламазяном (1984) установлено, что введение Эссенциале беременным, страдающим поздним токсикозом, нормализует деятельность и развитие функциональных систем плода, в том числе и ЦНС, что значительно улучшает адаптивные возможности плода и новорожденного. Экзогенные фосфолипиды не только проникают через плацентарный барьер, но и преодолевают гематоэнцефалический барьер зрелого эмбриона и используются им для построения клеточных структур нервной ткани. Показан антиоксидантный эффект Эссенциале [Журавлев А.В., 1990].

В ИАГ им.Д.О.Отта РАМН Эссенциале включали в комплексную терапию с 30-31-й недели беременности больным ИЗСД женщинам с существенными нарушениями фосфолипидного обмена, что оценивали по состоянию фосфолипидного спектра мембран эритроцитов. Первые 10 дней женщины получали Эссенциале в виде внутривенных инъекций 10 мл (500 мг) препарата с 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в сочетании с приемом препарата внутрь по 60 мг 3 раза в день и далее до родов только внутрь в той же дозе. Продолжительность лечения составила, в среднем, 4-7 недель. Включение Эссенциале в комплексную терапию существенно не повлияло на течение основного заболевания. Однако, несмотря на лабильное течение тяжелого СД, признаки нарушения жизнедеятельности плода (по данным КТГ) у большинства женщин отсутствовали. Были выявлены существенные изменения фосфолипидного спектра эритроцитов не только у матерей, но особенно у новорожденных детей: количество ФХ восстанавливалось до нормы, увеличивался уровень ФЭА, снижалось содержание ЛФХ, т.е. значительно уменьшалась активность катаболических процессов. Активность $Na^{+}K^{+}$ АТФазы и Mg-АТФазы снижалась к 3-му дню жизни детей. Имеющаяся у ряда детей неврологическая симптоматика уже к 4-5-му дню жизни нивелировалась, не было тяжелых форм синдрома дыхательных расстройств. Полученный положительный эффект Эссенциале обусловлен прежде всего влиянием входящих в него полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Так, согласно теории Dormandy

T.L. (1988), экзогенные ПНЖК после их аутооксидации могут являться “уборщиками” избытков свободных радикалов кислорода, т.е. оказывать защитное действие. Показано, что использование диеты с повышенным содержанием ПНЖК за 6 мес до наступления беременности и во время беременности, а также в период лактации предотвращает поражение легких при воздействии высоких концентраций кислорода и значительно улучшает выживаемость новорожденных [Sosenko I.R.S. et al, 1991]. Не случайно, что в составе женского молока концентрация арахидоновой кислоты имеет максимальный уровень в течение первой недели после родов и лишь затем отмечается ее медленное снижение [Sanjurjo P. et al., 1990]. Эти данные подтверждают необходимость введения экзогенных фосфолипидов в тех случаях, когда ФЛ обмен нарушен и отсутствует возможность адекватного синтеза ФЛ в организме матери и плода. Введение Эссенциале с профилактической и лечебной целью, вероятно, при тяжелом ИЗСД надо начинать раньше, т.к. у обследованных нами больных ИЗСД женщин существенные изменения фосфолипидного спектра эритроцитов и активности АТФаз уже имелись на 30-31 неделе беременности.

Особого внимания заслуживает диетотерапия больных ИЗСД с включением продуктов, богатых Эссенциальными жирными кислотами. Показано, что добавление к диете жирной рыбы (сельдь, лосось, макрель) или других сортов морских рыб в количестве 150 г в день в течение 4-6 нед приводит к снижению уровня сывороточного холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, повышению липопротеидов высокой плотности, т.е. эффект аналогичен таковому при ежедневном употреблении ацетилсалициловой кислоты в дозе 10 мг/кг в сутки [Бородкин А.А., Мартынов И.В., 1987]. Подобная диетотерапия весьма полезна для больных ИЗСД особенно в течение II триместра беременности, поскольку она может играть патогенетическую роль и в профилактике развития у них позднего токсикоза беременных. Установлено, что при этом нормализуется дисбаланс между продукцией тромбоксана и простациклина за счет возрастания содержания последнего, играющего ключевую роль в реализации приспособительных реакций системы кровообращения к возросшему объему плазмы и сердечному выбросу [Luble W.F., 1987].

Ряд исследователей, применяя с этой целью низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (начинали по 40-60 мг в сутки с 12-й недели беременности и заканчивали за 10 дней до срока родов),

получили положительный эффект в 60-80% случаев [Schiff E. et al., 1989; Benigni A. et al., 1989].

Таким образом, использование средств, нормализующих процессы перекисного окисления липидов, продукцию простагландинов и усиливающих антиоксидантную защиту организма, способствует улучшению сосудистого тонуса, микроциркуляции и является одним из патогенетических принципов профилактики нарушений адаптации у новорожденных детей. Необходимо подчеркнуть, что патогенетической, в плане профилактики дизадаптации новорожденных детей от матерей, больных СД, является терапия, направленная на улучшение структурно-функционального состояния плаценты и нормализацию маточно-плацентарного кровообращения.

Не мене важной является профилактика нарушения жизнедеятельности плода в родах путем строгого поддержания уровня гликемии в крови матери в пределах 3,5-5 ммоль/л [Midovnik M. et al., 1987]. Показано, что снижению частоты асфиксии плода способствует также четкая регуляция родовой деятельности, длительность которой является оптимальной у первородящих не более 10 ч, а у повторнородящих — не более 6 ч [Шлессенгер Я.Л., 1986]. Следует свести к минимуму арсенал лекарственных средств, используемых в родах, особенно во время операции кесарского сечения (тактика врача подробно описана в монографии В.В.Абрамченко и Е.А.Ланцева, 1990 г.).

Организация помощи детям в раннем неонатальном периоде

При родоразрешении женщины, страдающей СД, необходимо присутствие педиатра. Помещение, где происходят роды, должно быть обеспечено кувезом. Пуповину пережимают в течение первых 30 с после рождения в положении ребенка на уровне матки (во избежание гипо- и гиперволемии), после чего ребенка просушивают заранее подогретыми стерильными пеленками. Затем ребенка помещают в кувез и сразу переводят в детское отделение.

Особенности адаптации детей, матери которых больны сахарным диабетом, определяют следующие основные принципы их выхаживания:

— строгое поддержание оптимальных условий окружающей среды;

— адекватная оксигенотерапия;

— применение антиоксидантов;

— профилактика гипогликемии;

— рациональное вскармливание;

— коррекция нарушений гомеостаза;

— лечение сердечно-сосудистых расстройств;

— лечение инфекционного процесса. Наряду с клиническим наблюдением врачу необходимо ежедневно контролировать следующие показатели:

— массу тела ребенка;

— сахар крови (первое определение его уровня производят в пуповинной крови, взятой при рождении ребенка, затем через 2 ч и в течение первых двух суток жизни через 4 ч), в последующем (вплоть до 6-го дня) сахар крови определяют ежедневно однократно перед кормлением ребенка. Контрольное определение сахара крови проводят однократно к концу 2-й недели жизни и перед выпиской из родильного дома;

— клинический анализ крови, гематокрит, показатели КОС, уровень электролитов (K, Na, Ca, Mg) и общий белок крови определяют в первые сутки жизни; при наличии отклонений от нормы анализы производят повторно;

— билирубин крови определяют при наличии у ребенка желтушности кожных покровов;

— бактериологическое обследование проводится сразу при поступлении ребенка в детское отделение (посевы — мекония, с кожи слухового прохода, слизи из зева и носа). При необходимости проводится специальное микробиологическое обследование матери и ребенка с целью выявления инфицированности микоплазмами, хламидиями и стрептококками группы B).

Для оценки состояния ребенка, имевшего при рождении оценку по шкале Апгар ниже 7 баллов, а также для контроля за проводимым лечением важно использовать (при наличии соответствующей аппаратуры) мониторный контроль за частотой сердцебиения, дыхания, артериального давления, температурой тела, величинами напряжения кислорода и углекислого газа в тканях.

При рождении ребенка в асфиксии первичная реанимация проводится в родильном зале.

Сразу после рождения ребенка акушерка выполняет следующее:

— опускает головку новорожденного вниз;

— отсасывает содержимое носовых ходов и верхней части глотки;

— накладывает зажимы и перерезает пуповину.

После отсечения пуповины новорожденного кладут с наклоном головки (15°) на стол, обогреваемый источником лучистого тепла.

Ребенка необходимо быстро обтереть, так как потеря тепла испарением у него очень велика, а механизм теплообразования в условиях гипоксии нарушен. У детей, подвергшихся переохлаждению, усугубляется обменный ацидоз, гипоксия и может развиться гипогликемия.

Условно период реанимации включает 3 этапа. Первый этап — быстрое восстановление вентиляции, перфузии легких и сердечного выброса. Последний быстро нормализуется в результате ликвидации тяжелой гипоксии и коррекции ацидоза.

Первый этап реанимации. При рождении ребенка в тяжелой асфиксии немедленно интубировать трахею и однократно отсосать слизь и околоплодные воды. Попытка интубации не должна превышать 30 с. Если она безуспешна, то следует в течение 1 минуты провести вентиляцию через маску с помощью системы Айра и только потом предпринимать 2-ю попытку интубации. Начать искусственную вентиляцию легких по системе Айра 100% кислородом с частотой 40-50 в 1 мин и давлением на первых 3-6-и вдохах — 30-35, а далее 20-25 см вод.ст. при потоке кислорода 8-10 л в минуту. Для кратковременной ИВЛ кроме ручных методов вентиляции легких (система Айра, мешок Амбу, РДА I), используют аппараты Млада, Спирон, Бэбилог, где устанавливаются те же параметры. Длительность вдоха составляет 0,25-0,5 с, отношение длительности вдоха и выдоха — 1:2. Интубацию и ИВЛ легких должен осуществлять специалист, лучше владеющий методами реанимации. Одновременно второй врач (или опытная медсестра) должен прослушать дыхательные шумы, чтобы убедиться в правильном положении эндотрахеальной трубки и хорошем газовом обмене. В случае брадикардии (80 и менее уд/мин) помощник проводит массаж сердца с частотой 100-120 в минуту, координируя его с ИВЛ-100% кислородом: 3 надавливания на грудину — 1 вдох и так далее до тех пор, пока собственный сердечный ритм ребенка не достигнет 100 ударов в минуту.

Одновременно второй помощник катетеризирует пупочную вену и медленно вводит 5% раствор глюкозы вместе с кокарбоксилазой (8-10 мл/кг). Последняя не только улучшает метаболизм, увеличивая АТФ, но и способствует нормализации состава электролитов в клетках и устранению внутриклеточногоо ацидоза. Кро-

ме того, устраняя избыток пировиноградной и молочной кислот, она нормализует pH плазмы и тканевой жидкости. Если сердечная деятельность не восстанавливается или сохраняется брадикардия, необходимо ввести внутривенно 0,05-0,1 мл 1% раствора атропина, а при отсутствии эффекта 0,1 мл 0,1% адреналина. Последний можно ввести непосредственно в эндотрахеальную трубку. Для точности дозирования 1 мл препарата разводят до 10 мл изотоническим раствором натрия хлорида и вводят 0,5-1 мл. При стойкой брадикардии вводят глюконат кальция 0,1 мл 10% раствора. Стимуляторы дыхания применяются только в том случае, если известно, что за час до рождения ребенка мать получала наркотические вещества. С целью борьбы с наркотической депрессией вводят налоксон 0,01 мг/кг внутривенно или внутримышечно или этимизол в дозе 0,1 мл/кг 0,6% раствора.

Поскольку у детей больных сахарным диабетом матерей асфиксия в родах, как правило, возникает на фоне хронической внутриутробной гипоксии, то для устранения возможного метаболического ацидоза ребенку после восстановления адекватного легочного дыхания следует ввести в вену 5% раствор натрия бикарбоната из расчета 2-2,5 мл на кг массы тела. Однако следует помнить, что вливание натрия бикарбоната в дозе 3 мэкв/кг приводит к образованию такого количества CO_2, которое образуется в организме за 1,5 мин. Поэтому для выведения CO_2 требуется наличие хороших вентиляционно-перфузионных отношений, т.е. восстановление адекватного дыхания. Поскольку осмолярность 4% раствора натрия бикарбоната составляет 952 мосм/л, струйное введение этого препарата может способствовать гипернатриемии, которая на фоне гипоксических изменений гемодинамики может привести к появлению внутрижелудочковых кровоизлияний, особенно у недоношенных детей.

Если через 5 мин после начала реанимационных мероприятий оценка новорожденного по шкале Апгар остается не выше 6 баллов, рекомендуется ввести внутривенно раствор преднизолона (1 мг/кг) или гидрокортизона (5 мг/кг).

В случае эффективности проводимых мероприятий частота сердечных сокращений и артериальное давление возрастают, увеличивается пульсовое давление, падает центральное венозное давление и ребенок розовеет.

При рождении ребенка в асфиксии средней тяжести и легкой достаточно эффективной оказывается вентиляция 100% кислоро-

дом через маску с помощью аппарата “Penlon” или системы Айра, поток O_2 не должен превышать 10 л в минуту, а частота дыхания — 40 в минуту. При этом коррекция ацидоза происходит за счет оксигенации и снижения PCO_2, что способствует расширению сосудистого русла легких.

Как только нормализуется PO_2, PCO_2, pH крови и гемодинамика, возникают спонтанные дыхательные движения. Период времени им предшествующий прямо пропорционален степени поражения мозга. Так, у детей, которые родились в тяжелой асфиксии (pH = 6,95-7,0), при появлении спонтанного дыхания на 10-20-й минуте реанимации в последующем не выявлялось тяжелое поражение мозга. Если же самостоятельное регулярное дыхание восстанавливалось позже 20-й минуты (Апгар 0-3 балла), то смертность новорожденных составляла 53%, а у 57% выживших детей отмечался детский церебральный паралич [Nelson K.B., 1979].

Второй этап реанимации состоит в оценке эффективности ИВЛ и адекватности объема циркулирующей крови. ИВЛ через 3 минуты прекращают на 15-30 с, чтобы проконтролировать появление спонтанных дыхательных движений. Однако этот момент не является показанием для прекращения ИВЛ, так как часто сохраняется частичный ателектаз легких и самостоятельное дыхание недостаточно эффективно. В этих случаях ИВЛ должна быть продолжена (можно с помощью аппарата Млада), причем необходимо подобрать такую минимальную концентрацию O_2, при которой не возникает цианоз или PO_2 составляет 70 мм рт.ст. Используют ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха 2-8 см вод. ст.

В процессе ИВЛ могут возникать осложнения:

— гипероксия (необходимо уменьшить концентрацию O_2 во вдыхаемом воздухе);

— гипокарбия, приводящая к снижению мозгового кровотока (необходимо уменьшить частоту дыхания);

— по мере улучшения легочной растяжимости давление на выдохе может стать избыточным и тогда возможна тампонада легочной циркуляции, возрастание давления в легочной артерии, появление шунта справа налево. Это проявляется клинически в снижении системного АД, возрастании флюктуаций АД в период ИВЛ с повышенным давлением на выдохе. В этом случае необходимо быстро отсоединить эндотрахеальную трубку от воздуховода и сразу станет видно резкое возрастание (за 2-3 ч) артериального

давления. В этом случае необходимо снизить давление на выдохе, чтобы уменьшить величину шунта;

— пневмоторакс может возникать как осложнение ИВЛ чаще всего у детей с аспирацией мекония; напряженный пневмоторакс требует быстрого лечения (торакоцентез).

При синдроме массивной аспирации перед ИВЛ необходимо провести санацию трахеобронхиального дерева 2% раствором натрия гидрокарбоната и отсосать содержимое желудка.

Третий этап реанимации включает переход на самостоятельное дыхание, профилактику вторичной гипоксии, коррекцию нарушений метаболизма. Если через 20 мин самостоятельное дыхание не восстанавливается, оживление ребенка следует прекратить. Труднее прийти к такому заключению при отсутствии самостоятельного дыхания, но наличии сердцебиения. Тогда вопрос следует решать индивидуально с учетом степени зрелости ребенка и условий его внутриутробного развития.

Недоношенные дети с массой тела менее 1500 г представляют особую группу, нуждающуюся в проведении реанимационных мероприятий. ИВЛ следует проводить практически всем детям, имеющим оценку по шкале Апгар 6 и менее баллов в связи с поверхностным неэффективным дыханием. Вопрос о продолжительности ИВЛ в каждом случае решается индивидуально с учетом жизнеспособности плода. Переводить с ИВЛ надо постепенно, вначале снижая частоту дыхания, затем концентрацию O_2 или переходить на дыхание с положительным давлением на выдохе. Все манипуляции следует проводить на обогреваемом столе, пеленки должны быть согретыми.

После проведения реанимационных мероприятий ребенок сразу переводится в палату интенсивной терапии, где спустя 30-60 мин после относительной стабилизации его состояния акушерка производит обработку пуповинного остатка и кожи.

Дежурный педиатр осуществляет постоянное наблюдение за новорожденным матери, больной СД, с первых минут жизни независимо от его состояния и оценки по шкале Апгар.

Одним из важных элементов выхаживания детей от больных сахарным диабетом матерей является строгое поддержание оптимальной температуры окружающей среды и оксигенотерапия. Все недоношенные дети, даже если у них сразу после рождения отсутствуют явные признаки гипоксемии, должны в первые дни жизни находиться в закрытых кувезах. Ректальную температуру ребенка

в пределах 36,5-37°С удается поддерживать при температуре воздуха в кувезе 30-32°С. Для детей, родившихся на 33-34-й, а также на 35-37-й неделе беременности температура воздуха в кувезе должна быть 33-35°С. Свободное положение в кувезе, постоянная температура и оптимальная влажность воздуха (70-90%) в сочетании с повышенной оксигенацией (подача кислорода 2-4 литра в минуту) оказывают благоприятное воздействие на функционально незрелого ребенка.

Способ дальнейшей оксигенотерапии в значительной степени определяется характером нарушения функции внешнего дыхания и зависит от того, вызвано ли оно изменениями в самих легких или обусловлено расстройством центральной регуляции дыхания. Последнее является абсолютным показанием к проведению ИВЛ. При патологии легких у детей стойко сохраняется ателектаз и гипоперфузия, что нарушает диффузию кислорода в кровь легочных капилляров и может способствовать гипоксемии. При появлении у детей с поверхностным и частым дыханием признаков гипоксемии можно увеличить подачу кислорода в кувез до 8-10 л в минуту, а при неэффективности этого применить оксигенотерапию с помощью мешка Мартина или в сочетании с постоянным положительным давлением (ППД) в дыхательных путях (метод Грегори). При этом улучшается функционирование альвеол и достигается увеличение остаточной функциональной емкости легких. Для создания положительного давления на выдохе можно использовать пластиковый мешок или носовые канюли. В случае неэффективности ППД через носовые канюли (при нарастании цианоза кожных покровов, одышки, гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза, появлении апноэ), следует провести интубацию трахеи, применить ППД через интубационную трубку и решить вопрос о переводе ребенка на периодическую принудительную вентиляцию (ППВ) — вдохи 15-20 в минуту и ППД 2-5 см водного столба или искусственную вентиляцию легких с положительным давлением на выдохе. Кислородно-воздушная смесь, подаваемая непосредственно в дыхательные пути ребенка, должна быть увлажнена и подогрета до 34-36°С. Концентрация кислорода только в первые 20-30 мин может достигать 80-100%, в дальнейшем она должна быть уменьшена до 30-40% в зависимости от состояния ребенка под контролем показателей, характеризующих напряжение кислорода и углекислого газа в тканях.

Для недоношенных детей, родившихся при сроке беременности менее 34 недель, начальное положительное давление в дыхательных путях должно быть 2-3 см водного столба. Увеличивать его следует очень осторожно, не превышая 5-7 см вод.ст.

При тяжелом нарушении функции внешнего дыхания и центральных регуляторных механизмов, когда дыхание с повышенным давлением на выходе неэффективно, следует использовать метод ИВЛ с положительным давлением на выдохе.

Показания для проведения ИВЛ с положительным давлением на выдохе:

— приступы апноэ длительностью более 15-20 с несколько раз в течение часа, сопровождающиеся брадикардией; метаболический ацидоз pH = 7,2;

— критерии по газам крови: PaO_2 менее 50 мм рт.ст. (в венозной крови — 35-40 мм рт.ст.) при дыхании 70-90% воздушной смесью и давлением на выдохе +5 см вод. ст. $PaCO_2$ более 60 мм рт.ст. ($PaCO_2$ венозное более 70 мм рт.ст.).

При переводе на ИВЛ следует установить следующие параметры начальной вентиляции:

— максимальное давление на выдохе — не более 20 см вод.ст.;

— положительное давление в конце выдоха — 3-5 см вод. ст.;

— отношение длительности вдоха к выдоху 1:1;

— частота дыхания — 30 в мин;

— концентрация кислорода — 70-80%.

Через 10-15 мин после перевода на ИВЛ необходимо провести анализ газового состава крови и, если PaO_2 остается низким (в венозной крови менее 45 мм рт.ст.), то параметры вентиляции следует изменить в следующей последовательности:

— увеличить отношение длительности вдоха к выдоху до 1,5:1 или 2:1;

— увеличить давление на выдохе до 7-8 см вод. ст.;

— увеличить концентрацию кислорода;

— незначительно снизить частоту дыхания.

Если PaO_2 = 80 мм рт.ст., то параметры ИВЛ следует изменить следующим образом:

— уменьшить концентрацию O_2 до 50%;

— снизить положительное давление в конце выдоха до 2-3 см вод.ст.;

— создать равное 25-30 см вод.ст. максимальное давление в конце вдоха;

— оставить отношение вдоха к выдоху 1:1.

По мере улучшения состояния ребенка (через 48-72 ч) давление на вдохе при ИВЛ обычно составляет 20 см вод. ст., на выдохе — 2-3 см вод.ст., отношение вдох-выдох = 1:1,5 и концентрация O_2 — 50%. После этого постепенно отучают больного от респиратора. Переходят на принудительную легочную вентиляцию и постепенно уменьшают частоту дыхания до 5-10 в мин. Затем ребенка экстубируют и переводят на спонтанное дыхание с положительным давлением на выдохе (+5 см вод.ст.) и концентрацией O_2 на 10% больше той, которая подавалась больному при проведении ИВЛ. Перевод ребенка на самостоятельное дыхание и экстубация являются плановыми манипуляциями и должны осуществляться лечащим врачом в дневное время.

Методы оксигенотерапии, ее продолжительность и используемые параметры (частота дыхания, соотношение вдох-выдох, давление на выдохе и т.д.) подбираются индивидуально с учетом клинических и лабораторных данных (КОС, концентрация O_2 в крови, напряжение O_2 и CO_2 в тканях, величина артериального давления).

При этом (особенно при тяжелой дыхательной недостаточности) напряжение кислорода в тканях лучше поддерживать на уровне 45-60 мм рт.ст.

Техника проведения длительной ИВЛ продолжает совершенствоваться. Имеются данные литературы о большой эффективности высокочастотного дыхания, осуществляемого с помощью специальных аппаратов, обеспечивающих колебания дыхательных объемов с частотой более 600 в минуту. Обмен газов в легких возникает с помощью механизмов увеличенной диффузии при колебаниях давления намного меньших, чем требуется для обычной вентиляции.

Использование препаратов, вызывающих мышечную релаксацию у тех новорожденных, которые “сопротивляются ИВЛ”, до сих пор остается спорным вопросом, особенно при проведении оксигенотерапии у недоношенных детей. Положительная сторона применения мышечных релаксантов состоит в уменьшении риска возникновения пневмоторакса, в улучшении газообмена, в уменьшении подъемов внутричерепного давления и тем самым снижении частоты внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей. В то же время исследователи указывают на побочное действие применяемых в терапии миорелаксантов:

— увеличение частоты сердечных сокращений;
— постепенное ухудшение газообмена и появление необходимости изменять режим вентиляции;
— задержка жидкости в организме;
— увеличение уровня билирубина.

Поэтому до сих пор миорелаксанты используются лишь в исключительных случаях.

Нарушение деятельности центральных механизмов регуляции дыхания, как правило, определяет длительность проведения ИВЛ у новорожденных детей. Чаще всего это проявляется в нарушениях ритма и глубины дыхания, т.е. в появлении приступов апноэ длительностью до 20-30 с, сопровождающихся брадикардией (до 90-100 уд/мин) и цианозом. В генезе приступов апноэ лежит незрелость и дисфункция медиаторных систем мозга, что, как правило, наблюдается у детей, у матерей которых СД не был компенсирован на ранних сроках беременности.

Наряду с этим, приступы апноэ могут являться следствием гипоксического поражения стволовых структур мозга, кровоизлияний, токсических инфекционных влияний и метаболических расстройств. Чаще всего они появляются с 3-4-го дня жизни ребенка. Для их своевременного выявления необходим мониторный контроль за ритмом дыхания и сердцебиения.

Для лечения и профилактики приступов апноэ предлагается использовать метилксантины: эуфиллин, содержащий 75-85% теофиллина или этимизол. Последний вводится из расчета 0,1 мл на кг массы тела 0,6% раствора 4 раза в сутки.

Метилксантины помимо устранения апноэ могут увеличить частоту дыхания, альвеолярную вентиляцию, минутный ее объем. Можно использовать 2,4% раствор эуфиллина, который в дозе насыщения (6 мг/кг) вводится внутривенно, а затем каждые 8 ч дается поддерживающая доза препарата из расчета 1 мг/кг. Можно давать поддерживающую дозу и оральным путем, тогда ее следует увеличить в 1,5-2 раза. Эффект, как правило, наблюдается через 18-24 ч. Кроме того, рекомендуют детям вводить цитрат кофеина или основания кофеина в дозе насыщения 2,5-10 мг/кг, поддерживающая доза — 2,5 мг/кг дается внутривенно 1 раз в сутки. Первый раз поддерживающую дозу вводят через 24-48 ч после дозы насыщения. При лечении следует помнить о возможности кумуляции этих средств. Поэтому возрастание частоты сердечных сокраще-

ний до 160-180 ударов в минуту является противопоказанием к применению метилксантинов. При этом у ребенка может возникать тахипноэ, усиливаться тремор конечностей, повышаются рефлексы Моро и хватательный. Обычно продолжительность терапии метилксантинами составляет 3-4 дня, но в ряде случаев состояние ребенка требует более длительного их применения.

Таким образом, адекватная оксигенотерапия в сочетании с препаратами, нормализующими функциональную активность дыхательного центра, имеет первостепенное значение в поддержании обменных процессов и нормализации нарушений гомеостаза у новорожденных, перенесших асфиксию.

Всем новорожденным, получающим оксигенотерапию, уже в первые 8 ч жизни, вводятся антиоксиданты: витамин Е из расчета 10-20 мг на кг массы тела и витамин С — 50-100 мг. С этой целью можно использовать унитиол, который в виде 5% раствора в дозе 0,1-0,2 мл/кг массы тела вводится внутримышечно или оральным путем. Лечение антиоксидантами продолжается и в последующие дни жизни. Так, витамин Е или унитиол в тех же дозах вводится ежедневно в течение первых 5 дней, затем 2 раза в неделю до конца 1-го месяца жизни. Кроме того, с целью воздействия на метаболизм арахидоновой кислоты, а, именно, для подавления активности тромбоксансинтетазы и тем самым нормализации соотношения тромбоксан-простациклин мы с успехом используем малые дозы ацетилсалициловой кислоты. Детям, не имеющим геморрагических проявлений (кефалогематом, мелкоточечных кровоизлияний и др.) препарат дается в суточной дозе 1 мг/кг, которая делится на 2 приема и вводится в желудок через 1-2 ч и повторно через 13-14 ч после рождения. Введение ацетилсалициловой кислоты в той же дозе с интервалом 12 ч следует продолжить и на 2-е сутки жизни ребенка.

В качестве средства, оказывающего антиоксидантный эффект и улучшающего структурно-функциональное состояние биологических мембран, благотворно влияющего на липидный и белковый обмен, целесообразно в комплексную терапию детям с клиническими признаками диабетической фетопатии включать Эссенциале. Препарат в дозе 0,5 мл/кг массы тела вводят внутривенно первый раз через 6-8 ч после рождения, затем ежедневно в течение 1-й недели жизни.

С целью профилактики гипогликемии всем детям через 15-20 мин после рождения проводится промывание желудка изотоническим раствором натрия хлорида. При отсутствии сосательного рефлекса или слабом рефлексе в желудок вводится постоянный зонд. Оральное введение 5% раствора глюкозы проводится из расчета 30 мл на кг массы тела в сутки.

Раствор глюкозы ребенок начинает получать из рожка или капельно (с частотой 6-10 капель в минуту или с помощью перфузора со скоростью 10-15 мл в час), причем первые 20-30 мл глюкозы следует ввести в первые 2 ч.

Как уже указывалось, необходимо сразу же после рождения ребенка определить у него уровень сахара в капиллярной или венозной крови. Затем через 2 ч после рождения следует проводить контрольное определение уровня сахара крови. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что при наличии выраженной макросомии (более 95‰ по шкале Полячека) у детей от матерей с ИЗСД снижение уровня сахара в крови может уже к 1-му часу жизни превышать 50% от имевшегося при рождении. Поэтому таким детям контрольное определение сахара крови следует проводить через час после рождения. Если через 1-2 ч после рождения гликемия составляет 1,65-2,2 ммоль/л, следует продолжать введение глюкозы оральным путем. Кроме того, уже через 2 ч после рождения можно начать кормление сцеженным женским молоком 10-15 мл (в зависимости от состояния ребенка и его массы тела). Однако сахар крови необходимо вновь определить через 2 ч и, если уровень по-прежнему не превышает 1,65 ммоль/л, начать внутривенное введение глюкозы, несмотря на отсутствие клинических симптомов гипогликемии. В случае снижения сахара крови ниже 1,65 ммоль/л уже к концу 1-2-го часа жизни также следует приступить к лечению гипогликемии путем внутривенного введения 10% раствора глюкозы. Использование струйного введения глюкозы более высокой концентрации нецелесообразно, так как может вызвать резкое увеличение выброса инсулина с последующей еще более выраженной гипогликемией. В отделении новорожденных детей ИАГ им.Д.О.Отта РАМН применяется следующая схема лечения гипогликемии (схема 4).

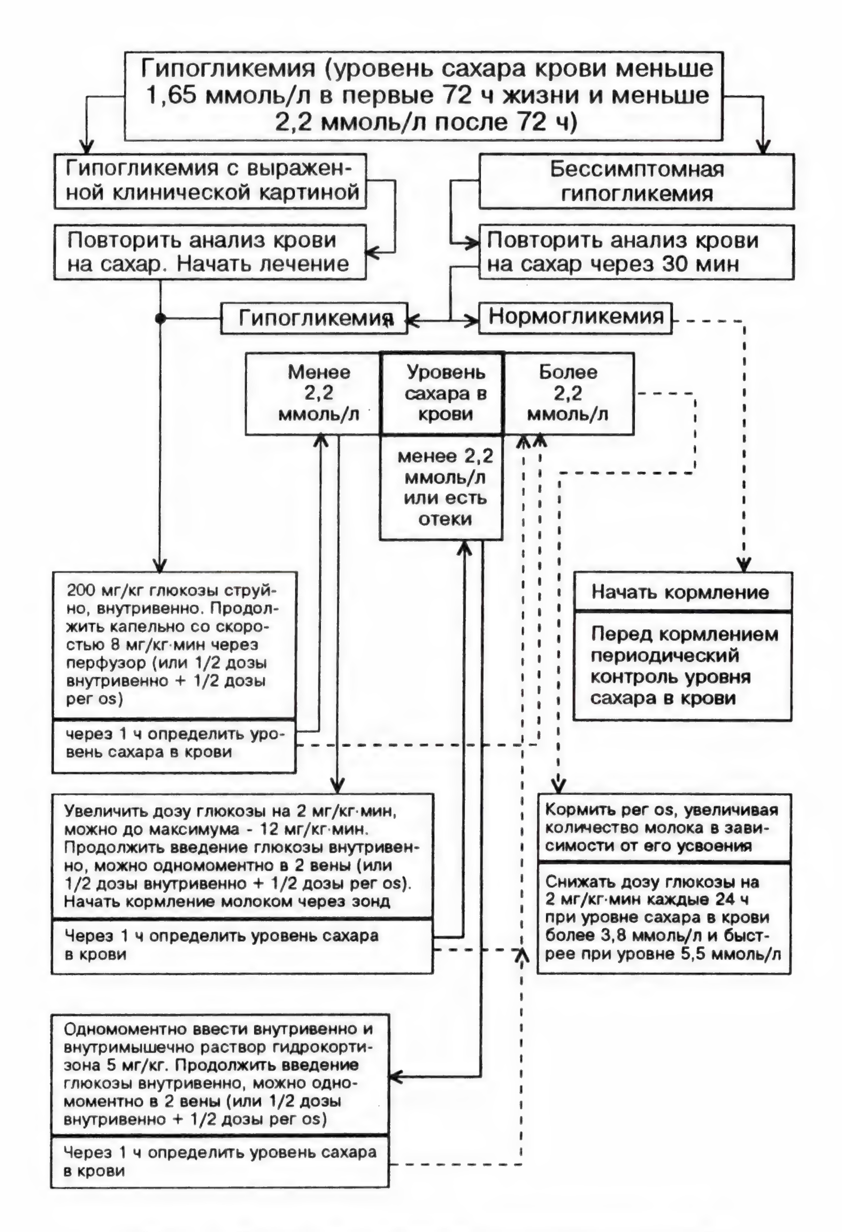


Схема 4. Лечение гипогликемии новорожденных детей

Новорожденные с диабетической фетопатией более интенсивно используют глюкозу, чем здоровые дети того же гестационного возраста. При отсутствии у ребенка срыгиваний и выраженной дыхательной недостаточности для профилактики гипогликемии рекомендуется раннее (через 2 ч после рождения) начало кормления сцеженным женским молоком (желательно непастеризованным). *В течение 1-й недели жизни ежедневно следует учитывать общее количество вводимой ребенку жидкости и постоянно вести расчет энергетического коэффициента питания.*

На первые сутки жизни оптимальным следует считать объем жидкости 30-50 мл на 1 кг массы тела, при расчете последующей жидкостной потребности надо исходить из результатов ежедневного определения показателей клинического состояния ребенка и его массы тела. Объем жидкости с 3-го по 7-й день жизни составляет:

— на 3-й день — 80-90 мл на кг массы тела;
— на 4-й — 100-110 мл/кг;
— на 5-й — 120-130 мл/кг;
— на 6-й — 130-140 мл/кг;
— на 7-й — 150 мл/кг.

На 2-й неделе жизни — до 200 мл/кг массы тела в сутки. При равномерном распределении в течение суток жидкость хорошо выводится почками и обычно назначение диуретиков не требуется. Об адекватности жидкостной нагрузки свидетельствует колебание массы тела за сутки в пределах 2-3%.

Следует помнить, что на 1-й неделе жизни минимальная энергетическая потребность ребенка составляет 70-90 ккал на кг массы тела, на второй — 120-130 ккал. Увеличение объема и калорийности пищи необходимо проводить постепенно, учитывая особенности обмена веществ у детей больных сахарным диабетом матерей. Особенно важно обеспечить им достаточное количество женского молока, желательно непастеризованного. При неспособности высасывания необходимого количества молока из рожка недоношенные дети должны вскармливаться через зонд. Кормление через зонд продолжают до появления сосательного рефлекса, что происходит у самых незрелых детей (32-34-й недели гестации) к 10-15-му дню жизни, а у более зрелых — к 3-10-му дню. Следует помнить, что кормление — тяжелая физическая нагрузка для недоношенных детей с диабетической фетопатией, поэтому всегда предпочтительнее зондовое кормление как щадящий способ.

В случае срыгиваний и наличия у ребенка дыхательной недостаточности приходится прибегать к парентеральному питанию. При этом вместе с 10% раствором глюкозы рекомендуется применять:

— белковые препараты (аминол, альвезин, левамин в дозе 10 мл/кг·сут или 2,2-2,5 г/кг·сут);

— электролиты (суточная потребность в натрии — 2 ммоль/кг, калии — 3 ммоль/кг, кальции — 0,5-1 ммоль/кг, магнии — 0,2-0,5 ммоль/кг);

— с 5 дня жизни можно добавлять жировые эмульсии в дозе 2 г/кг со скоростью введения не более 5-7 мл в час.

Детям, получающим пастеризованное молоко, следует проводить коррекцию микрофлоры кишечника, используя бифидум бактерин или лактобактерин (2-3 дозы в сутки).

К груди матери ребенка прикладывают в зависимости от его клинического состояния. Частота кормления для доношенных детей — 6 раз в сутки, для недоношенных — 7 раз в сутки. При недостаточной лактации у матери ребенку назначают докорм молочными смесями с обязательным контролем за соотношением в пище белков, жиров, углеводов (1:3:6).

Со 2-й недели жизни для коррекции общего количества белка (до 2,5-3 г на кг массы тела) можно постепенно добавлять кефир 5. В начале кефир дают по 5,0 мл 2-3 раза в сутки, затем его количество доводят до 10-15 мл на одно кормление 6 раз в сутки. Несмотря на достаточное получение молока, дети больных матерей медленно восстанавливают первоначальную массу тела. Однако раннее назначение стимулирующей терапии недоношенному ребенку с диабетической фетопатией не показано. В первую очередь ему следует создать щадящий режим, обеспечивающий минимальную потерю энергии. С 10-15 дня жизни возможно назначение апилака по 0,0025 г 2 раза в свечах, витаминов группы В и С.

Необходимость проведения терапевтических мероприятий, направленных на коррекцию нарушений гомеостаза и его поддержание в оптимальных пределах, возникает при появлении у новорожденных патологических состояний: синдрома дыхательных расстройств, нарушения мозгового кровообращения и др.

Циркуляторные нарушения и глубокие метаболические сдвиги, возникающие в организме в результате гипоксии, определяют неврологическую симптоматику, которая напоминает клиническую картину постреанимационной болезни у взрослых людей:

начальная стадия угнетения функций сменяется стадией общего возбуждения, для которой характерно расстройство сна, появление разгибательной гипертонии, различных двигательных автоматизмов. Длительное расстройство сна и судорожный синдром сами по себе значительно усугубляют метаболические нарушения в мозге, приводя к накоплению токсических продуктов, что, в известной степени, определяет неблагоприятный исход заболевания. Поэтому в комплексе лечебных мероприятий, направленных на борьбу с гипоксией, необходимо использовать фармакологические средства, которые снимают у ребенка судорожную готовность и способствуют наступлению сна.

В последние годы в неонатологии все шире используются препараты, применяемые для этих же целей у взрослых людей: нейролептики (дроперидол, фентанил, аминазин), магния сульфат, фенобарбитал, ГОМК, натрия оксибутират и производные бензодиазепинов. Однако следует помнить, что все они в той или иной степени изменяют метаболизм биогенных аминов, участвующих в регуляторных функциях ЦНС. Это приводит к нарушению структуры сна, в частности, укорочению парадоксальной фазы, что может неблагоприятным образом сказаться на нервно-психическом развитии детей в последующие годы жизни. Многие из перечисленных препаратов могут вызвать осложнения со стороны дыхания и сердечно-сосудистой системы. Например, дроперидол ухудшает кровоснабжение мозга, снижает систолическое артериальное давление, уменьшает объем циркулирующей крови и систолический объем сердца, вызывает брадикардию. Повторное введение препарата может вызвать угнетение дыхания, особенно у недоношенных детей.

Широко используемый неонатологами натрия оксибутират наряду с тем, что он снижает возбуждение ЦНС, активизирует окислительные процессы, использование мозгом кислорода и, способствуя уменьшению избыточного лактата, повышает устойчивость организма к гипоксии, при *струйном внутривенном введении может вызывать остановку дыхания и судороги.* Парентеральное введение особенно опасно у недоношенных детей больных диабетом матерей. Препарат вызывает гипокалиемию, поэтому повторное введение натрия оксибутирата возможно лишь под контролем содержания калия в крови. При состояниях, сопровождающихся церебральной венозной гипертензией, что часто имеет место при нарушении гемоликвородинамики II-III ст., применение препара-

та нецелесообразно в связи с его отрицательным влиянием на венозный отток. Он увеличивает прессорные реакции системного и перфузионного давления. Влияние этого препарата на структуру сна у новорожденных детей еще не изучено.

Среди противосудорожных и снотворных средств препараты бензодиазепинового ряда имеют серьезные преимущества: они нормализуют структуру сна и улучшают центральные регуляторные влияния на сердечный ритм и ритм дыхания, улучшают течение процессов окисления в организме, а по степени выраженности защитного действия при гипоксии значительно превосходят натрия оксибутират. Что касается механизма действия бензодиазепинов, то известно, что в мозгу существуют бензодиазепиновые рецепторы, связанные с рецепторами для гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), играющей важную роль в энергетическом обмене ЦНС.

Наблюдаемый эффект от введения седуксена и других препаратов этого ряда (реланиум, феназепам) опосредован через ГАМК. Препарат рекомендуется вводить внутривенно, внутримышечно или орально в начале в однократной дозе 1 мг. Показано, что суточную дозу препарата не следует распределять равномерно, необходимо проводить подбор дозы насыщения, вводя 1 мг седуксена повторно через 40 мин, 1 час, 1,5 часа, т.е. сразу как только у ребенка появляются признаки беспокойства и судорожной готовности. Суточная доза седуксена может составить 5 мг/кг и, если при этом эффект не достигается, то следует сочетать этот препарат с капельным оральным введением натрия оксибутирата из расчета 100 мг/кг в 5% растворе глюкозы. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что подбор индивидуальной дозы препарата никогда не вызывает побочных осложнений. Вместо седуксена можно использовать отечественный препарат феназепам, который вводится орально в однократной дозе 0,000025 г (0,025 мг).

Следует подчеркнуть, что отдаленные результаты использования седативных и других противосудорожных средств в неонатальном периоде пока еще не изучены, поэтому их назначение должно быть строго обоснованным.

В комплексе лечебных мероприятий важная роль принадлежит инфузионной терапии, основными задачами которой являются:

— нормализация гемодинамики, водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния крови;

— обеспечение диуреза, имеющего важное значение для поддержания гомеостаза;

— доставка ребенку энергетического и пластического материала.

Для проведения инфузии наиболее широко используются поверхностные вены головы или вена пуповины, при катетеризации которой следует особенно строго соблюдать правила асептики.

Инфузионную терапию лучше начинать не сразу после рождения, а через несколько часов, учитывая, что в 1-е часы жизни происходит перераспределение крови между сосудистым руслом и интерстициальным пространством. Внутривенное введение жидкости может явиться значительной нагрузкой для системы кровообращения, особенно для гемодинамики малого круга кровообращения. Форсированное введение растворов может вызвать не только гиперволемию, но и нарушить осмолярную концентрацию крови. *Инфузию необходимо проводить только капельно, со скоростью не более 3,5-5 мл в час.*

Объем вводимой жидкости рассчитывается на кг массы тела ребенка. Существуют различные способы ее расчета. При этом учитывается, что общее количество жидкости, необходимой на сутки ребенку, складывается из физиологических возрастных потребностей для обеспечения метаболических процессов и выведения продуктов обмена, к этому добавляется компенсация на патологические потери, связанные с усиленной перспирацией при наличии у ребенка одышки и при перегревании ребенка источниками лучистого тепла. Патологические потери жидкости составляют около 10% от физиологических потребностей. Однако при создании в кувезе оптимальных условий микроклимата этими дополнительными потерями можно пренебречь. При расчете объема инфузата следует вычитать объем жидкости, полученной оральным путем.

Основу инфузата, как правило, составляет 10% раствор глюкозы, введение которой помогает уменьшить катаболизм тканевых белков, снизить кетоз. При высокой скорости введения глюкозы могут возникнуть не только гипергликемия, гиперосмолярность крови, но и глюкозурия и осмотический диурез.

В качестве онкотически активного вещества, обладающего волемическим эффектом, рекомендуется использовать раствор альбумина (10%, 20%) или концентрированную плазму; вводить из расчета 10 мл на кг массы тела. Плазма одновременно может восполнить недостаток микроэлементов в организме. В качестве питательного материала как плазма, так и альбумин существен-

ной роли не играют, так как распад введенного альбумина в организме до аминокислот идет в течение 10-60 дней. К осмотически активным веществам относят также маннитол, который способствует снижению внутричерепного давления, увеличению почечного кровотока, он улучшает микроциркуляцию и обладает антиоксидантным эффектом. Вводят препарат в виде 10% раствора из расчета 7-10 мл/кг·сут. С целью восполнения дефицита объема циркулирующей крови и улучшения микроциркуляции применяют реополиглюкин в дозе 10 мл на кг массы тела. Этот препарат обладает также слабым диуретическим эффектом.

Значительно улучшает реологические свойства крови и уменьшает ее вязкость трентал. Установлено также, что этот препарат не только влияет на функциональное состояние клеточных мембран, но и увеличивает концентрацию внутриклеточного АМФ, а также уменьшает уровень внутриклеточного свободного ионизированного кальция. Трентал, ограничивая агрегацию тромбоцитов и эритроцитов из-за увеличения синтеза и освобождения простациклина из эндотелиальных клеток, кроме того снижает уровень фибриногена в плазме крови. Этот препарат уменьшает реакицю нейтрофилов и макрофагов, вызванную воздействием эндотоксина и интерлейкина-1. Поэтому он является препаратом выбора при проведении инфузионной терапии детям с синдромом дыхательных расстройств и с подозрением на внутриутробную инфекцию. Известно, что он успешно используется в лечении респираторного синдрома у взрослых [Mandell G.L., 1988]. К сожалению, фармакокинетика этого препарата у новорожденных детей пока не изучена. В ИАГ им.Д.О.Отта РАМН трентал вводят внутривенно в дозе 0,1 мл/кг 2% раствора, разведенного в 25 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Отношение к диуретикам при проведении инфузионной терапии должно быть крайне осторожным. Однако, учитывая тот факт, что у детей с выраженными признаками “диабетической фетопатии” нередко имеется нарушение сократительной способности миокарда, с целью предупреждения перегрузки сосудистого русла при внутривенном введении жидкости можно использовать лазикс (из расчета 1 мг/кг массы тела), вводя его в начале инфузии. Так как лазикс значительно увеличивает выведение почками натрия, потеря которого с мочой у данных новорожденных и без применения диуретиков превышает таковую у детей здоровых матерей, то

к раствору глюкозы следует добавлять изотонический раствор натрия хлорида из расчета 1 часть на 2-3 части глюкозы.

Одной из главных задач корригирующей инфузионной терапии, требующей дифференцированного подхода, является нормализация кислотно-основного состояния крови. Респираторный ацидоз ликвидируется в процессе легочной вентиляции и при проведении в случае необходимости ИВЛ. При наличии метаболического ацидоза с целью ощелачивания крови применяют кокарбоксилазу и/или 4-5% раствор натрия бикарбоната. Количество необходимого раствора рассчитывается по формуле:

$$\text{BE} - 5 \times \frac{\text{масса тела}}{3}$$

Препарат вводят в 2 приема в начале и в конце инфузии.

Коррекция содержания натрия и калия проводится только при наличии лабораторных данных о составе электролитов крови. С целью коррекции применяют 10% раствор натрия хлорида и 3-7% раствор калия хлорида.

При полицитемии в 20 раз повышается частота тромбозов. Поэтому при венозном гематокрите, превышающем через 6 ч после рождения ребенка 65%, рекомендуется замещение части крови плазмой. Количество крови, которое необходимо вывести, рассчитывают по формуле Williamo (1986).

$$\text{K} = \frac{\text{ВГР} - \text{НГ} \times \text{масса тела (кг)} \times 85\text{мл}}{\text{ВГР}}, \text{ где}$$

К — количество выводимой крови;

ВГР — венозный гематокрит ребенка;

НГ — необходимый гематокрит (55%);

85 мл — объем циркулирующей крови на кг массы тела.

Симптоматическая гипокальциемия (уровень кальция в крови через 24 часа после рождения менее 1,75 ммоль/л) корригируется путем введения кальция в дозе 30 мг/кг·сут. Введение кальция следует проводить медленно в виде 10% раствора кальция глюконата или 1% раствора кальция хлорида (1 мл/кг/мин). *Раствор кальция нельзя смешивать с раствором натрия бикарбоната.* Быстрое введение кальция глюконата и особенно кальция хлорида может вызвать брадикардию или аритмию, причем риск возрастает при получении ребенком препаратов дигиталиса. При введении в периферические вены следует быть осторожным — возможность

возникновения тканевого некроза при попадании препарата под кожу.

Гипомагниемия (уровень магния менее 0,6 ммоль/л или 1,4 мг/дл) часто сочетается с гипокальциемией. Лечение симптоматической гипомагниемии, сочетающейся с гипокальциемией и судорожной готовностью, основано на парентеральном введении магния сульфата (медленное внутривенное введение 0,3 мл/кг массы тела 15% раствора или внутримышечные инъекции 0,1 мл/кг 50% раствора через 8-12 ч). При стойкой гипомагниемии лечение должно сопровождаться оральным введением 100 мл/кг магнезии в сутки в виде сульфата или лактата магния.

Для лечения гипербилирубинемии используют облучение лампой дневного света, инфузионную терапию (10% альбумин с 10% раствором глюкозы), фенобарбитал, зиксорин, а в тяжелых случаях — заменное переливание крови.

При проведении интенсивной терапии *необходимо прибегать к внутривенным вливаниям лишь по строгим показаниям, при этом осуществлять инфузии следует только путем медленного капельного введения жидкости.* Следует помнить, что недоношенные дети с признаками диабетической фетопатии часто тяжело переносят даже капельное внутривенное введение жидкости. *Поэтому все инфузии необходимо осуществлять под мониторным контролем сердечной деятельности, артериального давления и дыхания.*

Особенно это касается детей, имеющих гипертрофическую кардиомиопатию.

При удовлетворительном состоянии ребенок с кардиомиопатией не нуждается в профилактическом применении препаратов, улучшающих сердечную деятельность. Вся терапия, направленная на коррекцию нарушений метаболизма, в то же время способствует поддержанию оптимальной сердечной деятельности. Сердечная недостаточность появляется у детей больных СД матерей в следующих случаях:

— тяжелая обструктивная форма кардиомиопатии;

— после перенесенной гипоксии при рождении;

— гипоксии в первые часы и дни жизни при наличии синдрома дыхательных расстройств;

— при внутриутробной инфекции.

В этих случаях прежде, чем применить улучшающие сердечную деятельность препараты, необходимо подтвердить генез на-

блюдаемых расстройств с помощью ЭКГ и эхокардиографии. *При наличии обструктивной кардиомиопатии препараты дигиталиса, усиливающие сократительную способность миокарда, противопоказаны.* Они могут способствовать увеличению обструкции выходного тракта левого желудочка и вызвать резкое ухудшение состояния ребенка. При появлении симптомов сердечной недостаточности *препаратом выбора является пропранолол* (синонимы: обзидан, индерал, анаприлин). Являясь β-адреноблокатором, препарат оказывает отрицательный ионотропный и хронотропный эффект, поэтому показан при появлении пароксизмальной тахикардии. Пропранолол и его аналоги (обзидан, анаприлин) уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, сердечный выброс и артериальное давление. Они вводятся орально в дозах 1 мг/кг массы тела в день в 3-4 приема. Внутривенное введение проводить с осторожностью в дозе 0,1 мг/кг в день в 4 приема!

При сердечной недостаточности, обусловленной гипоксическим поражением миокарда рекомендуется применение дигоксина. В начале лечения дигоксин назначают в дозе 0,05 мг/кг массы тела. Эта доза вводится в 3 приема в течение 24 ч, затем применяется поддерживающая суточная доза, составляющая 1/5 от дозы насыщения. Лечение дигоксином обычно продолжается в течение 7-10 дней. Дигоксин следует комбинировать с введением препаратов калия: внутривенно панангин (по 0,5 мл/кг), орально — оротат калия по 1/3 таблетки 3 раза в сутки или 2,5 мл 5% раствора калия хлорида по 1 чайной ложке 3 раза в день. Показано также внутривенное или внутримышечное введение кокарбоксилазы по 10 мг/кг массы тела.

При острой сосудистой недостаточности следует ввести внутривенно раствор гидрокортизона (5 мг/кг массы тела) или преднизолона (1-2 мг/кг массы тела) в 10% растворе глюкозы, а затем восполнить ОЦК и восстановить микроциркуляцию путем внутривенного вливания реополиглюкина, плазмы или альбумина.

С целью борьбы с артериальной гипотензией можно использовать 0,5% раствор допамина, который вводится по 1 мкг/кг/мин, под контролем артериального давления. Допамин увеличивает артериальное давление, сердечный выброс, диурез. При использовании препарата в относительно низких дозах (менее 2 мкг/кг/мин) допаминэргический эффект препарата выражается в уменьшении почечного и мезентериального сосудистого сопротивления и в увеличении кровотока в этих органах. β-адренерги-

ческий эффект наблюдается при использовании дозы 2-10 мг/кг/мин, вызывающей увеличение сердечного выброса и уменьшение системного сосудистого сопротивления. В относительно высоких дозах (более 15-20 мкг/кг/мин сказывается α-адренергический эффект препарата, при котором наблюдается вазоконстрикция периферических сосудов.

Антибиотикотерапия. Поскольку инфекционные заболевания у недоношенных детей больных матерей наблюдаются довольно часто, то лечение антибиотиками у них приходится нередко начинать с первых часов жизни. Атибиотикотерапию следует проводить при:

— массивной аспирации инфицированных околоплодных вод;

— развитии дыхательной недостаточности после искусственной вентиляции легких;

— заменных переливаниях крови;

— длительной катетеризации пупочной вены.

При внутриутробных инфекциях, возбудитель которых далеко не всегда удается установить, антибиотики приходится назначать рано, руководствуясь клиническими признаками заболевания.

В последние годы у новорожденных детей используют главным образом полусинтетические пенициллины, малотоксичные, устойчивые к пенициллиназе, обладающие довольно широким спектром действия. К ним относятся *ампициллин*, *оксациллин* (эффективный в борьбе со стафилококками, образующими пенициллиназу), *метациллин*, *ампиокс* (активный в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных возбудителей) и *карбенициллин* (высокоэффективный антибиотик в отношении протея, патогенных штаммов кишечной палочки, сальмонелл и других грамотрицательных микроорганизмов). Дозировки полусинтетических пенициллинов представлены в табл. 18.

Поскольку высокие концентрации полусинтетических пенициллинов сохраняются в крови довольно длительный срок, то их в течение 1-й недели жизни можно вводить с интервалом 8-12 ч, а после 7-го дня — через 6 ч.

Из других антибиотиков при тяжелых заболеваниях можно использовать *цепорин*, который активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокковых возбудителей.

Из группы макролидов применяют *эритромицин* при микоплазменной и хламидийной инфекциях.

Из числа аминогликозидов можно с *осторожностью назначать канамицин*, он эффективен при лечении кишечных инфекций, но может вызывать токсические явления. У новорожденных *больше показано применение гентамицина*, особенно при заболеваниях, вызванных протеем и синегнойной палочкой. Выраженное бактериостатическое действие на стафилококки, устойчивые к другим антибиотикам, оказывает *фузидин*, допустимо его сочетание с полусинтетическими пенициллинами (табл. 19).

Таблица 18

Дозировка и способ введения полусинтетических пенициллинов недоношенным новорожденным

Антибиотик	Способ введения	Суточная доза мг/кг массы тела	Кратность введения в сутки	Длительность курса, дни
Ампициллин	внутримышечно	100	2-3 раза	7-10
Оксациллин	внутривенно	100-150	2-3 раза	7-10
Метациллин	внутримышечно	100	2-3 раза	7-10
Ампиокс	внутримышечно	200	2 раза	7-10
Карбенициллин	внутримышечно	300	3 раза	7-10

Таблица 19

Дозировка и способ введения антибиотиков "резерва" недоношенным детям

Антибиотик	Способ введения	Суточная доза, мг/кг массы тела	Кратность введения в сутки	Длительность курса, дни
Цепорин	внутримышечно	20-30	2 раза	5-7
Эритромицин	внутривенно	40-50	2-3 раза	7-10
Олеандомицин	внутривенно	20-50	2-3 раза	5-7
Канамицин	внутримышечно	5-10	3 раза	5-7
Гентамицин	внутримышечно	2.5	2 раза	5-7
Фузидин	орально	60	3 раза	5-7

При тяжелых инфекционных процессах показана комбинация двух антибиотиков, чаще применяют сочетания ампицллина с оксациллином (ампиокс) или с карбенициллином, цепорином, гентамицином.

Не рекомендуется сочетать бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды) *с бактериостатическими* (макролиды) *антибиотиками*, поскольку бактериостатические антибиотики вызывают состояния вынужденного покоя возбудителя и тем самым понижают его чувствительность к антибиотикам бактерицидного действия.

У новорожденных детей не применяются *стрептомицин*, *левомицетин*, *тетрациклины* из-за побочных токсических действий (поражение органа слуха, печени, почек).

Полусинтетические пенициллины при длительном применении в высоких дозах также могут оказывать побочный неблагоприятный эффект. Так, например, ампициллин и оксациллин при внутривенном введении новорожденным с тяжелой дыхательной недостаточностью могут вызвать блокаду нервно-мышечной проводимости в дыхательных мышцах. *При лечении антибиотиками необходимо проводить витаминизацию: предупреждать развитие дисбактериоза назначением бифидум бактерина.*

Курс лечения антибиотиком продолжается, как правило, 10 дней, после чего при тяжелом заболевании производится смена препарата или используется комбинация двух антибиотиков.

При хламидийной инфекции антибиотикотерапия должна продолжаться не менее трех недель. Эритромицин можно вводить внутривенно или орально в дозе 50 мг/кг в сутки в 2-3 приема. *Антибиотикотерапия обязательно должна сочетаться с внутримышечным введением иммуноглобулинов* (по 0,5-1,0 мл ежедневно 3 дня, затем 2 инъекции через 2 дня). Кроме того, вводят интраназально или в конъюнктивальный мешок интерферон, повышающий сопротивляемость организма к инфекции. Перед употреблением сухой порошок (1000 ЕД), содержащийся в ампуле, растворяют в 2 мл дистиллированной воды и вводят по 2 капли 5 раз в день в течение 6-7 дней. При лечении инфекционного процесса обязательным является применение антиоксидантов (витамин Е — 10% раствор — 10 мг/кг, витамин С — 100 мг).

В случае тяжелой неонатальной септицемии, сочетающейся с нейтропенией и склеремой, показано заменное переливание крови, при котором происходит следующее:

— кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо, так как донорская кровь содержит гемоглобин взрослых, имеющий низкое сродство к кислороду, что облегчает его отдачу тканям;

— ускоряется выведение из крови бактерий и бактериальных токсинов;

— замещаются иммуноглобулины, особенно IgM;

— улучшается опсонирующая способность сыворотки крови ребенка;

— усиливается функция гранулоцитов;

— происходит перемещение нейтрофилов из участков воспаления и тканевых депо;

— нормализуются процессы свертывания крови и удаляются продукты деградации фибрина.

При тяжелом инфекционном процессе положительный эффект оказывают также дробные переливания свежей донорской крови (10 мл/кг).

Таким образом, проводимая интенсивная терапия в сочетании с тщательным индивидуальным уходом дает возможность ребенку постепенно выйти из тяжелого состояния и начать приспосабливаться к новым условиям жизни.

Особенности ведения детей после выписки из родильного дома

Новорожденные дети больных сахарным диабетом женщин нуждаются в тщательном ведении не только в период ранней неонатальной адаптации, но и после выписки из родильного дома. При организации диспансерного наблюдения за детьми, имеющими признаки диабетической фетопатии, следует помнить, что, несмотря на крупные размеры, они в своем большинстве являются не только недоношенными, но по морфофункциональному развитию отстают от положенного к данному сроку на 3-4 недели. На протяжении первых месяцев жизни могут выявляться врожденные уродства, последствия внутриутробного инфицирования, родовой травмы, велика склонность этих детей к постнатальным инфекциям. Многие из них составляют группу высокого риска развития патологии ЦНС. Поэтому смертность детей больных СД матерей на первом году жизни в 10 раз выше данного показателя в общей популяции новорожденных. Кроме того, дети больных женщин относятся к группе, угрожаемой развитием сахарного диабета. Так, сахарный диабет в последующие годы жизни выявляется у

1%, что значительно превышает частоту заболевания среди всего населения [Yssing, 1975]. По нашим данным, у 2,1% детей, матери которых больны ИЗСД с детского и юношеского возраста, в возрасте 3-8 лет выявлен сахарный диабет, а у 2,1% — патологическая проба на толерантность к глюкозе [Кондратович Л.М., 1988].

Таким образом, ребенок больной сахарным диабетом матери после выписки из роддома *должен находиться под наблюдением педиатра, эндокринолога, генетика, невропатолога, ортопеда, окулиста, отоларинголога.* При выявлении патологии диспансерное наблюдение специалиста соответствующего профиля продолжается до возможной реабилитации.

Для успешного ведения ребенка необходима преемственность в работе детской поликлиники с родильным домом, детским стационаром и женской консультацией. Особое место здесь занимает выписной эпикриз на недоношенного ребенка с диабетической фетопатией, в котором должно быть подробно отражено состояние здоровья матери, течение беременности и родов, особенности течения неонатального периода, клинический диагноз, результаты дополнительных методов обследования, проводившегося лечения. В эпикризе даются рекомендации по дальнейшему наблюдению за ребенком в домашних условиях.

Основные мероприятия, проводимые участковым педиатром, по ведению новорожденных из групп риска подробно изложены в "Руководстве для участкового педиатра" [Шамсиев С.Ш. и др., 1990]. Нам же хотелось подчеркнуть, что особенно интенсивное врачебное наблюдение на дому за недоношенным ребенком больной СД матери должно быть организовано в первые 3 месяца жизни, при этом оценку психомоторного развития следует проводить при достижении ребенком 39-40 недельного возраста от момента зачатия и в 3 мес жизни. К этому сроку необходима консультация всех специалистов.

Наблюдение участкового педиатра включает:

1. Ежемесячный контроль показателей физического развития (взвешивание ежедневно, измерение окружности головы и груди один раз в месяц). Необходимо обратить внимание на стигмы дисэмбриогенеза, анатомические и другие признаки незрелости, состояние кожи, слизистых оболочек и пупочной ранки, мышечного тонуса, физиологических рефлексов новорожденных, на сон ребенка и другие поведенческие реакции.

2. Контроль и коррекция вскармливания (расчет питания не реже 1 раза в месяц).

3. Контроль за соблюдением режима сна, бодрствования, охранительного режима, за выполнением назначенных специалистами профилактических мероприятий и восстановительной терапии, оценка эффективности последних; профилактика анемии и рахита.

Назначение оздоровительных мероприятий и профилактических прививок должно быть строго индивидуальным с учетом степени зрелости ребенка и состояния его здоровья. Детям с диабетической фетопатией, родившимся на 33-34-й неделе беременности, профилактические прививки назначают после года с учетом состояния их здоровья.

С целью выявления латентного сахарного диабета необходимо проведение пробы на толерантность к глюкозе не реже одного раза в год, 2-3 раза в год необходимо определять сахар в крови натощак и в суточном количестве мочи.

Особого внимания заслуживает проблема вскармливания. Преимущества естественного вскармливания неоспоримы, но у больных сахарным диабетом женщин, как правило, имеется недостаточная лактация, чему также способствует позднее прикладывание ребенка к груди при осложненном течении раннего неонатального периода. Все это определяет высокую частоту смешанного и искусственного вскармливания и ставит проблему его правильной коррекции, исходя из индивидуальных особенностей ребенка, степени его недоношенности, заболеваний ЦНС и др. систем.

Режим кормления ребенка должен быть индивидуальным, к нему он переходит постепенно после выписки из родильного дома или стационара. В 1-й месяц жизни частота кормления 6-7 раз в сутки, в 1-4 мес — 6 раз, от 4 до 12 мес — 5 раз. Объем пищи, как правило, зависит от индивидуальных особенностей ребенка, следует придерживаться свободного вскармливания.

При расчете питания необходимо строго соблюдать соотношения между белками, жирами и углеводами. Потребность в белке у этих детей составляет 3,0-3,5 г/кг массы тела. При организации вскармливания следует избегать белковых перегрузок. Потребность в жире 5,0-5,5 г/кг, а в углеводах меньше, чем у здоровых доношенных детей и составляет 10,0-12,0 г/кг массы тела. Необходимо ограничивать углеводы с питьем и соками. При смешанном вскармливании предпочтение отдается кисломолочным смесям (кефир № 2, 3, 5), "Биолакт", ацидофильная смесь "Малютка", "Балдырган", "Наире", "Мацони" и др.). Белковая дотация обыч-

но состоит в назначении с конца 2-й недели жизни кефира N 5, который вводится постепенно: вначале по 10,0 мл 2 раза в день, затем постепенно увеличивая дозу и кратность кормления до 10-20% суточного объема пищи. В качестве белковой дотации можно с месячного возраста назначать творог по 2-3 г в день, постепенно увеличивая его количество до 2-5% суточного количества пищи, разделяя на 2-3 кормления. Ребенку 2-го полугодия жизни, находящемуся на искусственном вскармливании, целесообразно назначать растительное масло с нескольких капель до 1-2 чайных ложек в день. Яичный желток начинают давать с 3-3 1/2 месяцев (вначале 1/4 часть 1 раз в 2-3 дня). Первый прикорм начинают в 4 мес в виде овощного пюре, 2-й прикорм с 5 мес также в виде овощей, кашу лучше вводить гречневую или овсяную. С 7 мес дают мясной фарш и одновременно овощной суп (3-й прикорм).

Для правильного развития ребенка необходимо поступление в организм достаточного количества минеральных веществ и витаминов. Рекомендуется давать соки с 1 мес, а с 6 мес — фруктовое пюре. Из соков лучше всего использовать яблочный, черносмородиновый, абрикосовый. Предпочтение следует отдавать фруктам и овощам с малым содержанием сахарозы. Овощные соки: морковный, томатный, капустный следует готовить перед употреблением и не подслащивать. Не рекомендуется виноградный сок, вызывающий усиленное брожение в кишечнике и содержащий большое количество глюкозы.

Необходимо помнить, что дети больных диабетом матерей склонны к развитию ожирения, поэтому вред перекармливания должен быть столь же понятен матери, как и последствия недокорма ребенка. Рациональное физическое воспитание (включая плавание) следует рассматривать также в качестве важного метода профилактики ожирения ребенка.

Подробно вопросы профилактики анемии недоношенных, рахита и др. заболеваний детей грудного возраста изложены в методических рекомендациях МЗ РФ и ряде руководств.

Новорожденные дети больных сахарным диабетом женщин, даже одинаковые по гестационному возрасту и массе тела, различны по своим функциональным возможностям в зависимости от степени неблагоприятных воздействий, которые они перенесли еще до рождения и в родах. Поэтому их выхаживание и особенно вскармливание нуждаются во внимательном индивидуальном подходе и большом контакте семьи с лечащим врачом.

ГЛАВА 10. ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ, ЗДОРОВЬЕ И РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МАТЕРЕЙ

Изложенный в предыдущих главах материал свидетельствует о неблагоприятном влиянии заболевания беременной сахарным диабетом на состояние плода и новорожденного. Однако, благодаря успехам в лечении сахарного диабета и достижениям перинатальной медицины, в последние годы значительно снизилась смертность детей больных матерей (табл. 20). Вместе с тем особую актуальность приобрела проблема здоровья и развития выживших детей. В этом отношении наиболее уязвимыми являются дети матерей, больных СД с детского и юношеского возраста. Как известно, у большинства из них длительность заболевания до наступления беременности превышает 10 лет, имеются сосудистые поражения и другие осложнения диабета, который во время беременности отличается лабильным течением. У них чаще присоединяется поздний токсикоз и возникает необходимость досрочного прерывания беременности. Впервые глубокий анализ состояния здоровья этой группы детей, родившихся в ИАГ им. Д.О.Отта РАМН за период с 1967 г. по 1984 г., дан Г.П.Поляковой (1985 г.). Автор провела сравнительную оценку состояния новорожденных трех групп: 1-ю группу составили 213 детей, матери которых заболели ИЗСД в период с 2-х до 17 лет, 2-ю группу — 251 ребенок от матери, заболевшей ИЗСД после 17-летнего возраста, 3-ю группу — 126 детей, у матерей которых выявлен сахарный диабет во время беременности. Результаты, представленные в табл. 21-24, показывают, что дети матерей, больных СД с детского и юношеского возраста, в основном были недоношенными, имели высокую заболеваемость и в 2 раза более высокую летальность среди новорожденных

больных ИЗСД матерей). Особенно была высока частота рождения в асфиксии (Апгар 1-6 баллов) — 35,2%, а, если учесть, что еще 33% от числа детей этой групппы имели при рождении оценку по шкале Апгар 7 баллов, то станет ясным, что гипоксия — основная форма патологии плодов при ювенильном сахарном диабете. Принимая во внимание высокую частоту оперативного родоразрешения в этой группе, даже у первобеременных женщин, и несмотря на это рождение в большинстве случаев тяжело больных детей, требующих проведения реанимации и интенсивной терапии, можно видеть, какой дорогой ценой получают живого ребенка женщины, больные диабетом с детского и юношеского возраста. При катамнестическом исследовании выяснено, что 7 женщин из данной группы умерли, одна мать ослепла. У 3 детей установлен сахарный диабет. Неврологическое исследование 65 детей в возрасте 3-7 лет показало, что один ребенок страдает детским церебральным параличом, у 2 имеется судорожный синдром, у одного — эпилепсия, у 3 детей — задержка речевого развития, 6 детей отстают в психомоторном развитии от положенного по возрасту.

Таким образом, судя по состоянию детей, многим женщинам, больным СД с детского и юношеского возраста, беременность противопоказана или может быть планируемой только на фоне хорошей компенсации заболевания и санирования хронических очагов инфекции.

Группа детей, у матерей которых имеется сахарный диабет беременных, также заслуживает особого внимания, так как их показатели заболеваемости и смертности существенно превышают таковые в общей популяции. К сожалению, часто диагноз ставится с запозданием, в связи с чем, по нашим данным, у 30% детей имеется макросомия и другие признаки диабетической фетопатии.

Результаты наших исследований и клинический опыт, основанный на выживании более 1000 детей больных СД матерей, а также данные литературы, дают основание утверждать, что определяющим фактором развития наиболее тяжелых патологических состояний у новорожденных детей является компенсация заболевания в I и II триместрах беременности (схема 5).

Таблица 20

Перинатальная и неонатальная смертность при заболевании матери сахарным диабетом

Авторы	Год публикации	Период наблюдений (годы)	Количество наблюдений	Перинатальная смертность, %	Смертность новорожденных, %
Gellis H. (Бостон)	1959	1940-1956	983	35	9.7
Барашнев Ю.И., Второва В.Г. (Москва)	1964	1961-1963	64	17.1	8.6
Farquhar J.W. (Эдинбург)	1969	1948-1966	329	20.9	7.3
Грязнова И.М. (Москва)	1972	1962-1971	500	11.4	—
Полякова Г.П. (Ленинград)	1978	1970-1977	300	—	7.0
Brabdstrup E. et al. (Копенгаген)	1979	1926-1969	1259	22.6	—
		1970-1975	490	6.0	
Roversi C.D. et al. (Милан)	1980	—	161 (40% ИЗСД)	2.9	—
Зубков В.Н. (Ростов-на-Дону)	1984	—	120	31.0	20.0
Midovnik M. et al. (США)	1987	—	122 (ИЗСД)	0	0
Miled S.B. et al. (Тунис)	1988	1981-1986	290 (80% ИЗСД)	14.5	7.2
Kalita J. et al. (Краков)	1988	1980-1984	43 (ИЗСД)	21.0	5.2
		1985-1986	88 (ИЗСД)	4.5	4.5
Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. (Ленинград)	1991	1985-1989	427 (50% ИЗСД)	9.5	5.2
		1990	44 (ИЗСД)	9.0	0

Таблица 21

Частота преждевременного рождения детей при заболевании матерей с детского и юношеского возраста (в % к числу детей каждой группы)

Группы	Число детей	Гестационный возраст, нед			
		32	33-34	35-36	37
1-я	213	7.1	6.5	72.4	14.0
2-я	251	4.1	10.5	56.8	28.6
3-я	126	3.2	2.4	44.0	50.4

Таблица 22

Частота оперативного родоразрешения и рождения в асфиксии (в % к числу детей каждой группы)

Группы	Число детей	Кесарево сечение	Вакуум-экстрактор	Акушерские щипцы	Асфиксия новорожденного
1-я	213	43.6	2.3	7.9	35.2
2-я	251	31.8	2.8	2.8	15.4
3-я	126	13.5	3.1	4.0	11.9

Таблица 23

Состояние детей при рождении, частота синдрома дыхательных расстройств (СДР) и гипогликемии (в % к числу детей каждой группы)

Группы	Число детей	Состояние при рождении			СДР		Гипогликемия в 1-2 дни жизни (1.1 ммоль/л)
		тяжелое	средней тяжести	удовлетворительное	всего	в том числе — тяжелый	
1-я	213	36.3	47.2	16.5	28.1	9.7	48.6
2-я	251	20.4	45.4	34.2	10.3	5.6	36.8
3-я	126	4.8	46.0	49.2	8.8	2.0	20.6

Схема 5. Значение нарушений компенсации сахарного диабета в разные сроки беременности для развития патологических состояний у новорожденных детей

Таблица 24

Заболеваемость и летальность в различных группах новорожденных (в % к числу детей каждой группы)

Группы	Число детей	Родовая травма	Пороки развития	Постнатальные инфекции	Летальность
1-я	213	8.9	3.3	7.0	8.4
2-я	251	7.6	2.8	8.3	4.3
3-я	126	4.0	2.4	4.0	2.4

А.Шенкер [Schenker A., 1965], приводя сводные данные литературы об аномалиях развития у плодов и новорожденных, больных диабетом матерей, отмечает значительные колебания их частоты, от 0,95 до 31%, что, по мнению автора, зависит от точности учета всех форм аномалий и, главное, от степени контроля диабета в ранние сроки беременности. Обращает на себя внимание высокая частота поражений центральной нервной системы (анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия, мозговые грыжи и др.). Она колеблется от 1 до 12%, причем, аномалии чаще встречаются у дистрофичных детей, которые внутриутробно развивались в условиях длительной гипоксии, что бывает особенно выражено при присоединении к диабету позднего токсикоза беременности.

Если принять во внимание тот факт, что степень компенсации СД именно в ранние сроки беременности влияет на частоту осложнений, выявляемых во второй ее половине и оказывающих также неблагоприятное воздействие на плод (схема 6), то прогноз здоровья будущего новорожденного ребенка с учетом этого эффекта не трудно составить уже на 20-25-й неделе беременности.

Компенсация сахарного диабета у беременной достигается при максимальной нормализации нарушенного обмена веществ, в первую очередь углеводного и липидного. Критерии компенсации сахарного диабета во время беременности, по мнению большинства исследователей, следующие:

— средний уровень гликемии *менее 5 ммоль/л* за 30 мин до еды и менее 7,8 ммоль/л через 1,5 ч после приема пищи;

— уровень гликозилированного гемоглобина HbA_1 (меньше 9) — интегральный показатель состояния гомеостаза глюкозы за предшествующие 2-3 мес;

— уровень фруктозамина, представляющего собой группу гликозилированных белков крови и тканей, *не выше 2,8-3,2 ммоль/л* — показатель состояния гомеостаза глюкозы в течение предшествующих 1-3 нед;

— нормальные показатели липидного обмена: для фосфолипидов *250 мг/мл*, свободного холестерина *84 нг/мл*, СЖК 56 нг/мл, ТГ — *177 нг/мл*, эфиров холестерина — *226 нг/мл* [Грязнова И.М., Второва В.Г., 1985].

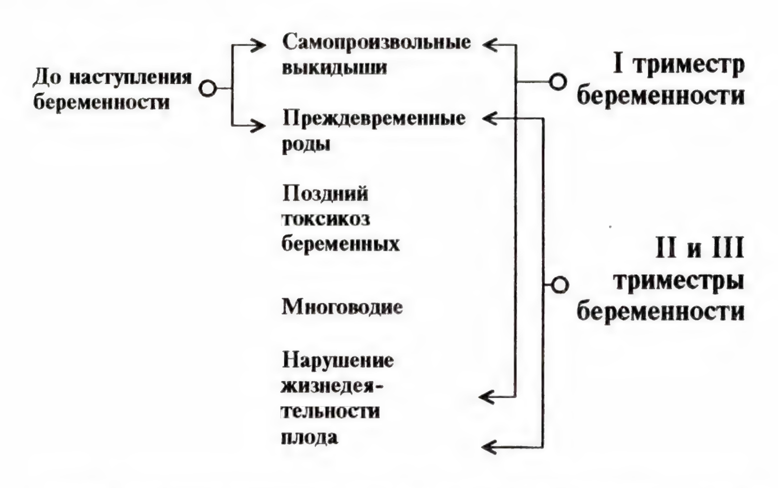


Схема 6. Значение декомпенсации СД в разные сроки беременности в генезе ее осложнений

Данные литературы свидетельствуют о том, что лучшие исходы беременности в отношении здоровья новорожденного наблюдаются в тех случаях, когда удается достичь хорошей компенсации диабета с первых недель беременности, хотя эта задача при тяжелых формах заболевания оказывается далеко не всегда выполнимой, особенно в тех случаях, когда остаточная функция поджелудочной железы (определяемая по уровню С-пептида) оказывается значительно сниженной [Miodovnik M. et al., 1987; Mimouni F., 1989].

В последние годы большинство специалистов высказывает предпочтение интенсивной инсулинотерапии во время беременно-

сти, позволяющей свести к минимуму частоту патологических состояний у плода и новорожденного.

Сущность интенсивной инсулинотерапии состоит в воспроизведении естественного инсулинового профиля путем дробления дозы инсулина на 2 части. Фоновый уровень инсулина, покрывающий потребности организма для основного обмена обеспечивается 1-2 инъекциями препарата среднего и пролонгированного действия (например, “Homofan”). Дополнительно до еды вводится инсулин короткого действия (например, “Homopar”), покрывающий потребности, связанные с приемом пищи. *Преимущество такого подхода в возможности свободного варьирования дозами, связанными с приемом пищи, на фоне стабильного основного уровня инсулина. Исключается гиперинсулинемия между приемами пищи.*

Ряд авторов предлагает использовать для компенсации СД у беременных “максимальную переносимую дозу инсулина”, т.е. самое высокое его количество, которое может быть введено без риска развития гипогликемии. Так, с помощью этого метода лечения G.D.Roversi и соавт. (1980) удалось:

— снизить перинатальную смертность детей больных ИЗСД матерей до 2,9% (редуцированная — 1.9%), что соответствует перинатальной смертности в общей популяции детей, находящихся в клинике г. Милана (2,5%);

— уменьшить частоту макросомии плода до 3,3%;

— довести до обычной для популяции частоту и тяжесть патологических симптомов у новорожденных детей (СДР — 0,6%, гипогликемия — 13,4%);

— снизить частоту кесарских сечений до 24,6%;

— увеличить до 74,7% частоту родов после 38-й недели беременности (роды, индуцированные по состоянию плода, с частотой 9,6%).

Однако, даже несмотря на жесткий контроль гликемии, в большинстве клиник полностью избежать отклонений от нормального развития плода и новорожденного удается далеко не всегда. Так, J.Miller (1983) сообщает исходы беременностей у 76 больных, относящихся (по Уайт) к классу А и 54 — к классу B-F. В тех случаях, когда удавалось достичь хорошей компенсации диабета (гликемия менее 5,5 ммоль/л) перинатальная смертность составила 2,1%, при удовлетворительной (гликемия 5,5-8,33 ммоль/л) и плохой (более 8,3 ммоль/л) она соответственно равнялась 4,1% и 27,2%.

Частота макросомии в группе детей, матери которых относились к классам B-F — 38,9%.

M.A.Berk и соавт. (1989) изучили исходы беременности при интенсивной инсулинотерапии у 127 больных ИЗСД женщин, из которых 86 наблюдались с 10 нед беременности. У всех больных уровень глюкозы до еды не превышал 5,5 ммоль/л, а через 90 мин после приема пищи был меньше 7,8 ммоль/л. Оказалось, что у 43% новорожденных детей масса тела превышала положенную (более 90%), причем у них чаще, чем у остальных наблюдалась полицитемия и гипербилирубинемия. Эти данные еще раз подтверждают, что в возникновении нарушений развития плода и новорожденного существенную роль играет не только растройство углеводного, но и других видов обмена, в частности, фосфолипидного. Это вызывает глубокие изменения состояния рецепторного аппарата и метаболических процессов на уровне клеточных мембран, нарушая тем самым процессы саморегуляции на тканевом и органном уровнях и, следовательно, адаптацию ребенка к условиям внутриутробного существования.

Как уже указывалось выше, адаптивные возможности ребенка больной матери оказываются существенно нарушенными в результате инфицирования и рождения в асфиксии. У практического врача может возникнуть вопрос, обусловлены ли наблюдающиеся у ребенка те или иные симптомы наличием у него диабетической фетопатии или кроме нее следует искать сопутствующую патологию. Конечно, частично ответ на этот вопрос можно получить при тщательном сборе анамнеза у родильницы, позволяющего оценить особенности течения заболевания до и во время беременности, наличие осложнений беременности и родового акта. В отделении новорожденных детей ИАГ им. Д.О.Отта РАМН принята следующая схема сбора анамнеза перед первым осмотром новорожденного ребенка:

1. Тип сахарного диабета матери, имеется или нет ожирение.

2. Наследственость по СД.

3. Наследственность мужа в отношении СД.

4. В каком возрасте началось заболевание?

5. Продолжительность заболевания.

6. Течение заболевания до наступления беременности (диабетическая кома, склонность к кетоацидозу, гипогликемии).

7. Оценка контроля СД непосредственно перед наступлением беременности.

8. Наличие до беременности диабетической ретинопатии, снижения остроты зрения, ангиопатии, гломерулосклероза, нейропатии, вегетососудистой дистонии.

9. Доза инсулина до беременности.

10. Течение СД во время беременности по триместрам: минимальный и максимальный уровни гликемии, средний уровень гликемии, наличие ацетона и высоких концентраций сахара в моче, прогрессирование сосудистых осложнений или их появление, изменение дозы инсулина в процессе беременности.

11. Средний уровень гликемии за 2-3 нед до родов, непосредственно перед родами, в родах и сразу после рождения ребенка.

12. Гинекологический анамнез (наличие хронических заболеваний половых органов до беременности, острых заболеваний во время беременности, исходы предыдущих беременностей, масса тела ранее рожденных детей, их развитие).

13. Течение настоящей беременности (угроза прерывания в I половине, II половине, ранний токсикоз, с какого срока беременности отмечается повышение артериального давленния, появление отеков, протеинурии, многоводия, УГИ).

14. Состояние плода по данным УЗИ и КТГ, динамика содержания эстриола в моче, ОЦ в крови.

15. Находилась ли на лечении в стационаре в I,II и III триместрах беременности?

16. Результаты микробиологического обследования во время беременности.

17. Родоразрешение (самопроизвольное, родовозбуждение, кесарское сечение) на какой неделе беременности.

18. Показания к оперативному родоразрешению.

19. Продолжительность родов, длительность безводного промежутка, быстрые роды, слабость родовой деятельности, повышение температуры в родах и в раннем послеродовом периоде.

20. Лекарства, вводимые роженице.

21. Наличие симптомов асфиксии плода.

22. Данные мониторного наблюдения за состоянием плода в родах.

23. Заключительный диагноз матери.

Кроме того, степень неблагоприятного влияния сахарного диабета матери можно установить используя разработанную нами шкалу бальной оценки основных проявлений диабетической фетопатии (табл. 25).

Таблица 25

Оценка тяжести диабетической фетопатии

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Макросомия	Нет (3, 4, 5 коридоры по центильной таблице. См. Приложение)	Умеренная (6 коридор)	Выраженная (≥ 7 коридор)	Масса тела соответсвует гестационному возрасту или отстает от положенной (2, 3, 4, 5 коридоры), но имеется диспропорция телосложения, пастозность, волосистость и др. внешние признаки ДФ
Со стороны нервной системы	Нет	Умеренное снижение физиологических рефлексов, мышечного тонуса, тремор, повышенная возбудимость, но сохранен сосательный рефлекс. Уменьшение неврологических нарушений к 3-4 дню жизни	Выраженное снижение физиологических рефлексов, мышечного тонуса, тремор, повышенная возбудимость, расстройство сна. Отсутствует сосательный рефлекс до 3-4 дню жизни, уменьшение неврологических нарушений к 10 дню жизни	Выраженное снижение мышечного тонуса, рефлексов, в том числе и сосательного до 10-14 дня жизни. Склонность к гиподинамии, апноэ, нарушениям терморегуляции, судорожному синдрому
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Нет	Приглушение тонов сердца	Глухость тонов, тахикардия (более 150) в покое, ЭКГ — признаки гипоксии миокарда, нарушение проводимости, перегрузка правых отделов сердца. Рентгенограмма: увеличение размеров сердца за счет правых его отделов. АД повышено.	Глухость тонов сердца, тахикардия, часто пароксизмального характера, систолический шум, увеличение размеров сердца, печени, появление отеков, ЭКГ-признаки гипоксии, нарушение проводимости и сократительной функции миокарда. Рентгенограмма: увеличение размеров сердца (правых и левых отделов), усиление сосудистого рисунка

Со стороны системы дыхания	Нет	Тахипноэ (до 70 в 1 мин), поверхностное дыхание с незначительным участием вспомогательной мускулатуры в 1-2 сутки жизни	Тахипноэ (до 80-90 в 1 мин), участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, мелкопузырчатые хрипы в небольшом количестве. Рентгенограмма: умеренное снижение пневматизации легких. Оксигенотерапия 3-5 дней (ППРД, кислородная палатка)	Тяжелая одышка, оценка по шкале Сильвермана более 5 баллов, мелкопузырчатые хрипы, ослабление дыхательных шумов. Рентгенограмма: участки ателектаза легких и признаки гиалиновых мембран. Длительная оксигенотерапия (ИВЛ, ППРД)
КОС	Норма	Компенсированный респираторный ацидоз	Декомпенсированный респираторный или метаболический ацидоз pH < 7,3	Тяжелый декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз pH < 7,2
Сахар крови при рождении	> 2,2, но < 4,5 ммоль/л	> 4,5, но < 7,5 ммоль/л	≥ 7,5 ммоль/л	< 2,2 ммоль/л
% снижения гликемии ко 2-му часу жизни	Нет	≤ 25%	> 25%, но < 50%	≥ 50%
Восстановление первоначальной массы тела	К 6-7 дню	К 10-14 дню	На 3-й недели жизни (до 18 дня)	После 18-го дня жизни

При слабо и умеренно выраженной ДФ оценка не превышает 10 баллов, при тяжелой форме ДФ она больше 10 баллов, но меньше 19. Оценка больше 18 баллов, как правило, наблюдается при сочетанной патологии (ДФ и внутриутробная инфекция, ДФ и гипоксически — травматическое поражение ЦНС и т.п.). В этих случаях чаще всего наблюдается в последующие годы отклонения в развитии ребенка.

Катамнестическое обследование 136 детей в возрасте 3-8 лет, проведенное Л.М.Кондратович и А.С.Стройковой (1986 г.), выявило у 18,2% неврологические нарушения, в том числе детский церебральный паралич у 2,2%, судорожный синдром у 2,2%, эпилепсию у 0,7%, отставание психомоторного развития у 11%, задержку развития речи, косноязычие у 9,6%. Сопоставление полученных данных с особенностями течения заболевания у матери показало, что неврологические расстройства имелись у детей тех матерей, у которых наблюдались сосудистые осложнения диабета и тяжелый поздний токсикоз. Установлена статистически достоверная связь выявленных нарушений психомоторного развития ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар (менее 5 баллов) и наличием гипогликемии (1,1 и менее ммоль/л) в первые 2 дня жизни.

Сахарный диабет выявлен у 3 из 136 детей, еще у 3 — нарушение пробы на толерантность к глюкозе.

Нарушение зрения (астигматизм, косоглазие, понижение зрения) отмечены у 8 детей, причем у 4 из них они сочетались с выраженными неврологическими расстройствами. Пять из восьми матерей этих детей имели тяжелую форму ИЗСД с наличием ангиопатии.

Еще более серьезные последствия неблагоприятного влияния сахарного диабета матери у детей и подростков выявила Л.А.Стулий (1979 г., г.Харьков):

— установлены органические изменения со стороны ЦНС (церебральные параличи и парезы, задержка умственного развития, гипоталамический синдром) у 15,7% детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом;

— имелись изменения показателей артериального давления, была нарушена сократительная способность миокарда у 55,8% детей;

— отмечены изменения функционального состояния сосудов сетчатки (расширение их калибра, отклонение артериоретиналь-

ного давления) при офтальмоскопически нормальном глазном дне у 15% детей, у 3% детей эти изменения расценивались как проявления латентного диабета;

— имелось нарушение толерантности к глюкозе у 39,3% детей.

По данным других исследований, выполненных ранее в 50-60-е годы, для детей от матерей, больных сахарным диабетом, характерна высокая детская смертность (при этом 50% из них умирает до года) в связи с инфекцией и недоношенностью, отставание роста и превышение массы тела к 4-5 годам жизни, склонность к интеркуррентным заболеваниям, умственная отсталость (от 2% до 10,3%) [Барашнев Ю.И., Второва В.Г., 1964; Hagbard L. et al., 1959; Hickkala H., Koskenoja M., 1961; Amendt P., 1976].

Что касается частоты заболеваний сахарным диабетом потомства больных матерей , то этот показатель колеблется от 1,4 до 12 на 1000 детей, что в десятки раз превышает этот показатель в общей популяции детского населения. Причина этого явления лежит как в наследственной, так, по-видимому, и приобретенной (в результате поражения поджелудочной железы в раннем онтогенезе) предрасположенnности к аутоиммунному поражению инсулярного аппарата поджелудочной железы, либо в повышенной чувствительности β-клеток к вирусным инфекциям, либо в несовершенном противовирусном иммунитете. Выявлена несомненная связь между гормонами гистосовместимости (HLA), локализованными на коротком плече 6-й хромосомы, и возникновением ИЗСД [Бочков Н.П. и др., 1989].

Исследования в области генетики СД вселяют надежду на возможность идентификации генов предрасположенности к СД, что позволит уточнить и индивидуализировать генетический прогноз на ранних этапах развития ребенка больной сахарным диабетом матери.

ГЛАВА 11. ОРГАНИЗАЦИЯ АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Большая роль в выявлении сахарного диабета при беременности, при правильном ведении беременных, страдающих сахарным диабетом, в предупреждении как осложнений беременности, так и осложнений СД, принадлежит акушеру-гинекологу женской консультации и районному эндокринологу. Необходима постоянная содружественная их работа. К обследованию беременных привлекаются терапевты, окулисты и, при необходимости, другие специалисты — нефрологи, невропатологи, дерматологи, стоматологи и др.

Основные задачи женской консультации сводятся к следующему:

1. Все женщины чадородного возраста, больные СД или имеющие факторы риска к развитию этого заболевания, должны быть взяты на особый диспансерный учет.

2. При планировании беременности или при ее наступлении вопрос о возможности сохранения беременности должен решаться индивидуально у каждой женщины после обследования эндокринологом, окулистом, терапевтом и акушер-гинекологом. Обязательна госпитализация в стационар для обследования и достижения полной компенсации сахарного диабета.

3. У женщин, больных СД, необходимо широко применять меры предохранения от беременности. При этом следует учесть, что искусственный аборт, произведенный даже до 12 нед. может оказать неблагоприятное влияние на течение сахарного диабета, особенно при наличии ангиопатии, а также то, что при сахарном диабете гормональные методы предохранения противопоказаны.

4. При наступлении беременности у женщин, больных сахар-

ным диабетом, врач должен обсудить вопрос о прерывании беременности. При отказе от него необходимо больную информировать о существовании опасности наследственной передачи диабета, патологического течения беременности и нарушений развития плода, а также о возможности появления необходимости прерывания беременности на различных ее сроках при наличии жизненных показаний со стороны больной.

5. При установлении беременности женщина, страдающая СД, должна быть немедленно направлена в стационар. Повторная госпитализация производится на 20-24-й нед и 32-34-й нед беременности. При появлении осложнений в течениие беременности или сопутствующих заболеваний госпитализация больной осуществляется немедленно.

6. Беременные с впервые выявленным диабетом срочно направляются в стационар.

7. Амбулаторное наблюдение за беременной, больной сахарным диабетом, проводится не реже двух раз в месяц эндокринологом и акушером в первую половину беременности и еженедельно во вторую.

8. Необходимо строго учитывать прибавку массы тела, динамику артериального давления, следить за анализом мочи, высотой стояния дна матки и окружностью живота в связи со склонностью беременных с сахарным диабетом к развитию позднего токсикоза и многоводия.

9. Учитывая большую подверженность беременных, страдающих сахарным диабетом, урогенитальной и интеркурентной инфекции, необходимо систематически проводить термометрию беременных, следить за анализами крови, мочи, брать влагалищные мазки, делать посевы на флору отделяемого из шейки матки, влагалища, мочи и пр.

10. Необходимо проводить профилактику осложнений беременности и своевременную санацию очагов хронической инфекции; при выявлении патогенной флоры или заболевания сразу же начинать лечение.

11. При возникновении осложнений беременности или урогенитальной инфекции — срочная госпитализация в стационар.

12. В 14-18 нед показано определение в крови альфа-фетопротеина.

Факторы риска развития сахарного диабета беременных

Имеется ряд патологических состояний, при которых сахарный диабет может быть выявлен.

Отягощенный акушерский анамнез:

— недонашивание беременности;

— рождение при преждевременных родах доношенных детей, погибших от гиалиновых мембран;

— перинатальная гибель детей и уродства плода в прошлом;

— рождение детей с массой тела 4500 г и более и повторное рождение детей с массой тела 4100-4400 г;

— поздний токсикоз беременных.

Другие факторы:

— неблагоприятная в отношении сахарного диабета наследственность;

— ожирение;

— глюкозурия;

— гнойничковые заболевания;

— заболевания почек, бактериурия;

— дисфункция яичников и бесплодие в анамнезе.

При наличии факторов риска при планировании беременности или при ее наступлении необходимо проводить пробу на толерантность к глюкозе.

Медицинские показания для прерывания беременности

В соответствии с приказом №302 от 28.12.93 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации у больных с сахарным диабетом имеются показания для прерывания беременности:

1. Сахарный диабет у обоих родителей.
2. Сахарный диабет, инсулинорезистентный с наклоностью к кетоацидозу.
3. Сахарный диабет, осложненный микроангиопатией, ретинопатией, нефросклерозом с гипертензией и азотемией.
4. Сочетание сахарного диабета с туберкулезом в активной форме.
5. Сочетание сахарного диабета с резус отрицательной кровью.
6. Повторная гибель детей с пороками развития у больных сахарным диабетом.

Задачи при госпитализации в стационар. *Первая госпитализация (на ранних стадиях беременности):*

— полное клиническое обследование беременной с установлением клинической формы и стадии сахарного диабета с выявлением осложнений СД, подбором соответствующих препаратов и доз инсулина, стремление компенсировать сахарный диабет;

— выявление и лечение акушерской, а также соматической патологии (рвота, угроза прерывания беременности и др.);

— решение вопроса о возможности сохранения беременности;

— при сохранении беременности — обследование фетоплацентарного комплекса: УЗИ матки для контроля за развитием зародыша и плода; при возможности — определение в моче ХГ, суммарных эстрогенов или эстриола, прегнандиола, а в крови — $Э_2$, $Э_3$, ПЛ и П, ТБГ, АФП, ХГ.

— консультация генетика и при необходимости — пренатальная диагностика (биопсия хориона) при наличии в анамнезе привычного невынашивания в ранние сроки, рождения детей с врожденными пороками у женщин с компенсированным СД или перинатальной гибели детей без выявленных причин у них;

— проведение курса профилактического лечения (витамины Е, С, группы В, липотропные средства и др.).

Вторая госпитализация (при 20-24 нед беременности):

— подбор дозы инсулина, так как в этот период часто меняется потребность в нем; оценка в динамике течения СД;

— выявление и лечение появившихся осложнений беременности (УПБ, ПТБ, многоводия, УГИ) и сопутствующей патологии;

— обследование биофизического профиля плода (УЗИ — оценка развития плода и его массы, выявление пороков его развития, определение объема околоплодных вод и состояния плаценты);

— оценка состояния фетоплацентарного комплекса (окситоциназа и плацентарная фосфатаза, ПЛ, $Э_2$ и $Э_3$, АФП в крови, в моче — эстриол);

— проведение курса профилактической терапии (антиоксиданты, антигипоксанты, витаминотерапия, Эссенциале и др.).

Третья госпитализация (при 32-34 нед беременности):

— уточнение динамики необходимых доз инсулина;

— своевременное выявление и лечение осложнений СД и акушерской патологии (поздний токсикоз беременных, многоводие, угрожающие преждевременные роды, плацентарная недостаточность, УГИ и др.);

— проведение курса профилактической терапии (витамины, антиоксиданты, антигипоксанты, липотропные средства и т.д.);

— обследование биофизического профиля плода: УЗИ — определение массы плода и околоплодных вод, оценка степени зрелости плаценты, установление характера двигательной активности, дыхательных движений и тонуса плода; оценка с помощью КТГ сердечной деятельности плода с использованием КСТ, НСТ и акустического теста;

— обследование фетоплацентарного комплекса: определение в крови окситоциназы и плацентарной фосфатазы, Э2, Э3, ПЛ, П, ПРЛ,в моче — эстриола, креатинина, расчет коэффициента Э3/К);

— оценка скорости кровотока в сосудах матки, пуповины и плода методом Допплера;

— проведение профилактики развития гиалиновых мембран легких плода (этимизол, сигетин, эуфиллин, аскорбиновая кислота и др.);

— проведение амниоцентеза для оценки степени зрелости легких плода;

— подготовка к родоразрешению организма беременной;

— выбор срока и метода родоразрешения.

При беременности большое значение имеет сознательное и заинтересованное отношение женщины к своему здоровью и здоровью будущего ребенка, к выполнению назначений врача: соблюдение диеты с помощью счетчика рационального питания, самоконтроль за содержанием глюкозы в крови и ацетона в моче, своевременное введение инсулина и т.д.

Проведение этой работы требует создания специализированных региональных центров. Один из них в настоящее время функционирует в Санкт-Петербурге на базе ИАГ им. Д.О.Отта РАМН.

Комплекс необходимых мероприятий включает в себя диспансерное наблюдение эндокринолога и акушера, обучение больных самоконтролю гликемии и проведению интенсивной инсулинотерапии (ежедневное трехразовое введение инсулина короткого действия перед едой на фоне базисного действия пролонгированных препаратов инсулина, вводимых вечером), обеспечение больных средствами самоконтроля, необходимыми препаратами инсулина, современными шприцами, создание условий для неотложного получения консультации и, в случае необходимости, — экстренной госпитализации [Потин В.В. и др., 1990; Дедов И.И., Анцифиров М.Б., 1992; Древаль А.В., 1993].

Беременная с сахарным диабетом требует к себе внимательного и заботливого отношения врачей, родственников, коллег по службе и др. Необходимо попытаться обеспечить проживание беременных с СД в экологически чистых районах.

Выполнение всех принципов организации акушерско-педиатрической помощи в содружестве с эндокринологами и врачами смежных специальностей позволит сохранить здоровье женщинам с сахарным диабетом и их детям.

Список литературы

1. *Алипов В.И., Потин В.В., Купцов Г.Д. и др.* Беременность и сахарный диабет. // Вест. АМН СССР. — 1989, №5. — С. 43-50.

2. *Антонов А.Г., Бадюк Е.Е., Тылькиджи Ю.А.* Гомеостаз новорожденного. — Л.: Медицина, 1980. — С.169.

3. *Башмакова М.А.* Микоплазменные инфекции генитального тракта человека. // Вест. АМН СССР. — 1991, №6. — С. 13-16.

4. *Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н.* Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. — Л.: 1985. — С. 159.

5. *Грязнова И.М., Второва В.Г.* Сахарный диабет и беременность. — М.: Медицина, 1985. — С. 207.

6. *Дедов И.И., Анциферов М.Б.* Основные задачи здравоохранения по выполнению сент-винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом. // Пробл. эндокринол. — 1992, т.2, №1. — С. 4-12.

7. *Диетотерапия* сахарного диабета. // Пробл. эндокринол. — 1993, т.39, №4. — С. 28-31.

8. *Евсюкова И.И.* Структура сна новорожденных как показатель степени зрелости и поражения центральной нервной системы при различных формах перинатальной патологии. // Вест АМН СССР. — 1987, №1. — С. 46-51.

9. *Ефимов А.С.* Диабетические ангиопатии. — М.: Медицина, 1989. — С. 288.

10. *Жуковский М.А., Щербачева Л.Н., Алексеева Р.М., Трофименко Л.Н.* Сахарный диабет у детей. — Куйбышев: Изд. Куйбыш. ОК КПСС, 1990. — С. 159.

11. *Касаткина Э.П.* Сахарный диабет у детей. — М.: Медицина, 1990. — С. 270.

12. *Касаткина Э.П.* Роль физических упражнений в компенсации сахарного диабета. // Пробл. эндокринол. — 1992, т.28, №1. — С. 45-48.

13. *Клинические* аспекты процессов адаптации у новорожденных. // Под. ред. Е.Ч. Новиковой и Г.П. Поляковой. — М.: Медицина, 1984. — С. 235.

14. *Князев Ю.А., Никберг И.И.* Сахарный диабет. — М.: Медицина, 1989. — С. 143.

15. *Кошелева Н.Г., Ярцева М.А.* Многоводие: Обзор. // Сов. медицина. — 1986, №8. — С. 62-67.

16. *Кошелева Н.Г., Башмакова М.А., Евсюкова И.И.* Тактика ведения беременности, родов и новорожденных при урогенитальной инфекции. // Акуш. и гин. — 1989, №8. — С. 74-77.

17. *Кошелева Н.Г.* Особенности течения и ведения беременности при сахарном диабете. // Сахарный диабет и беременность: Материалы симпозиума, г.СПб, 28-29 ноября 1991. — СПб: 1991. — С. 57-61.

18. *Лукьянова Е.М., Гутман Л.Б.* Профилактика нарушений развития плода и новорожденного при сахарном диабете. // Вестн. АМН СССР. — 1989, №5. — С. 91-96.

19. *Мазовецкий А.Г., Великов В.К.* Сахарный диабет. — М.: Медицина, 1987. — С. 285.

20. *Медвенская В.В.* Особенности эхокардиограммы у новорожденных детей с диабетической фетопатией. // Вопр. охр. мат. и дет. — 1990, №11. — С. 25-28.

21. *Нельсон Д.М.* Диабет и беременность. / Ф.Ариас: Беременность и роды высокого риска. — М.: Медицина, 1989. — С. 215-263.

22. *Оркодашвили Л.Ш., Потин В.В., Кошелева Н.Г. и др.* Сахарный диабет и беременность. // Пробл. эндокринол. — 1987, т.33, №2. — С. 82-85.

23. *Полякова Г.П.* Состояние новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения у женщин, больных сахарным диабетом. // Акуш. и гин. — 1980, №11. — С. 48-50.

24. *Полякова Г.П., Евсюкова И.И.* Особенности адаптации новорожденных при заболевании их матерей сахарным диабетом. // Вест. АМН СССР. — 1987, №1. — С. 68-72.

25. *Педерсен Е.* Диабет у беременной и ее новорожденный. — М.: Медицина, 1979. — С. 333.

26. Руководство по клинической эндокринологии. / Под. ред. В.Г. Баранова. — Л.: Медицина, 1979. — С. 663.

27. *Савичева А.М., Милорадович В.М., Пекер В.Е., Башмакова М.А.* Клиника, диагностика и лечение урогенитального хламидиоза. // Акуш. и гинек. — 1989, №7. — С. 74-78.

28. Сахарный диабет и беременность. // Сб. науч. тр. — М.: 1980. — С. 120.

29. Сахарный диабет и беременность. // Матер. симпозиума 28-29 ноября 1991 г / Под. ред. Э.К. Айламазяна. — СПб: 1991. — С. 113.

30. *Таболин В.А., Лунина Л.И.* Гомеостаз глюкозы в неонатальном периоде. // Педиатрия. — 1987, №5. — С. 97-99.

31. *Федорова М.В., Калашникова Е.П.* Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — С. 256.

32. *Cowett R.M., Schwartz R.* Glucose metabolism and homeostasis. // Neonatal Medicine Ed. by L.Stern, P.Vert. — Masson Publ.USA, 1987. — P. 816-822.

Приложение

Зависимость длины (см) и массы тела (г) при рождении от срока беременности (гестационного возраста) (по Polacek K.)

Неделя беременности [срок гестации]	5‰	10‰	25‰	75‰	90‰	95‰	5‰	10‰	25‰	75‰	90‰	95‰
	длина						масса					
	мальчики											
24	31.5	32.0	33.5	36.5	38.0	39.0	640	710	820	1080	1200	1270
25	31.5	32.5	34.0	37.5	39.0	40.0	740	800	910	1150	1260	1330
26	32.5	33.5	35.0	38.5	40.0	41.0	850	900	1000	1210	1310	1360
27	33.5	34.5	36.0	39.5	41.0	42.0	990	1040	1125	1310	1400	1450
28	35.5	36.0	37.5	40.5	41.0	42.5	1100	1150	1230	1420	1500	1550
29	36.0	27.0	38.5	41.5	42.5	43.5	1220	1270	1360	1560	1650	1700
30	37.5	38.5	40.0	42.5	44.0	44.5	1330	1400	1500	1730	1840	1900
31	40.0	40.5	42.0	44.5	45.5	46.5	1520	1600	1710	1980	2100	2170
32	41.5	42.0	43.0	45.5	46.5	47.0	1660	1730	1870	2160	2300	2370
33	42.5	43.0	44.0	46.0	47.0	48.0	1790	1870	2020	2330	2470	2550
34	43.5	44.0	45.0	47.0	48.0	49.0	1930	2030	2190	2560	2730	2830
35	44.0	44.5	45.5	48.0	49.0	49.5	2050	2170	2360	2800	2990	3110
36	45.5	46.0	46.5	49.0	49.5	50.0	2180	2310	2530	3010	3230	3360
37	46.0	46.5	47.5	50.0	51.0	51.5	2390	2520	2760	3270	3500	3640
38	47.0	48.0	48.5	51.0	52.0	52.5	2570	2710	2950	3480	3717	3860
39	48.0	48.5	49.5	52.5	52.5	53.0	2680	2530	3080	3650	3910	4060
40	48.5	49.0	50.0	52.0	53.0	53.5	2740	2890	3140	3710	3960	4110
41	50.0	50.5	51.0	52.0	53.0	53.0	2810	2970	3230	3800	4060	4220
	девочки											
24	29.5	30.5	32.0	35.5	36.5	37.5	630	680	760	930	1010	1060
25	30.5	31.0	32.5	36.0	37.5	38.5	680	730	810	990	1070	1110

26	31.0	32.0	34.0	38.0	39.5	41.0	790	840	930	1110	1190	1240
27	33.0	34.0	35.5	39.0	40.5	41.5	910	970	1060	1260	1350	1400
28	34.0	35.5	37.0	40.0	41.5	42.0	1100	1060	1150	1360	1460	1510
29	35.0	36.0	37.5	41.0	43.0	44.0	1110	1170	1260	1470	1570	1630
30	37.0	38.0	39.5	43.0	44.5	45.5	1280	1340	1440	1680	1780	1840
31	39.0	40.0	41.5	44.0	45.5	46.5	1390	1470	1600	1890	2020	2100
32	41.0	42.0	43.0	45.0	46.0	47.0	1560	1640	1790	2110	2250	2330
33	42.0	42.5	43.5	46.0	47.0	47.5	1680	1770	1940	2310	2470	2570
34	43.0	43.5	43.5	46.5	47.5	48.0	1840	1950	2120	2510	2690	2800
35	44.0	44.5	45.5	47.5	48.5	49.0	1980	2090	2290	2720	2911	3030
36	44.5	45.0	46.0	48.5	49.5	50.0	2110	2240	2460	2940	3150	3290
37	45.5	46.0	47.0	49.5	51.0	51.5	2250	2390	2640	3190	3440	3590
38	46.0	46.5	48.0	50.5	51.5	52.5	2270	2440	2730	3360	3650	3820
39	46.0	47.0	48.0	50.5	52.0	52.5	2330	2500	2790	3440	3730	3900
40	46.5	47.5	48.5	51.0	52.0	52.5	2370	2540	2830	3470	3760	3930
41	47.5	48.0	49.0	51.0	52.0	53.0	2500	2660	2930	3530	3800	3960

Центили	**Номер коридора**	**Оценка показателей**
до 5‰	1	длина/масса резко снижены относительно средних величин для данного гестационного возраста
5-10‰	2	длина/масса низкие относительно средних величин для данного гестационного возраста
10-25‰	3	длина/масса ниже среднего относительно средних величин для данного гестационного возраста
25-75‰	4	длина/масса соответствует гестационному возрасту (сроку беременности)
75-90‰	5	длина/масса выше среднего относительно средних величин для данного гестационного возраста
90-95‰	6	длина/масса высокие относительно средних величин для данного гестационного возраста
свыше 95‰	7	длина/масса избыточны относительно средних величин для данного гестационного возраста

Оглавление

Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: БЕРЕМЕННОСТЬ И НОВОРОЖДЕННЫЕ

Редактор ***Пахомов Ю.Н.***
Компьютерная верстка ***Аверин О.И.***

Оригинал-макет подготовлен издательством "АНТ-М"

Лицензия № 071099 от 09.11.94.
Подписано в печать 29.11.95. Формат $60 \times 90^1/_{16}$.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 17. Печать офсетная.
Тираж 3 000 экз. Заказ № 25.

Издательство "Специальная Литература".
198052, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29.

АО «Санкт-Петербургская типография № 6».
193144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко, 10.

АО "СПЕЦИАЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА"

Выпуск в свет

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАНОСТИКА
И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ
В ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ
под редакцией Н.П.Шабалова**

Справочник

В книге приведены сведения по лабораторной диагностике эндокринных заболеваний у детей : нормальные показатели содержания гормонов и их метаболитов в крови и моче, некоторые биохимические показатели, методики проведения и интерпретации результатов функциональных тестов у детей разного возраста.

Представлены наиболее важные критерии диагностики эндокринных заболеваний.

Для педиатров, эндокринологов.

Россия, 198052, Санкт-Петербург,
Измайловский пр., 29
факс/тел. : (812) 251-53-41
тел. : (812) 251-13-98

И.И. Евсюкова
Н.Г. Кошелева

сахарный диабет

беременные
и новорожденные